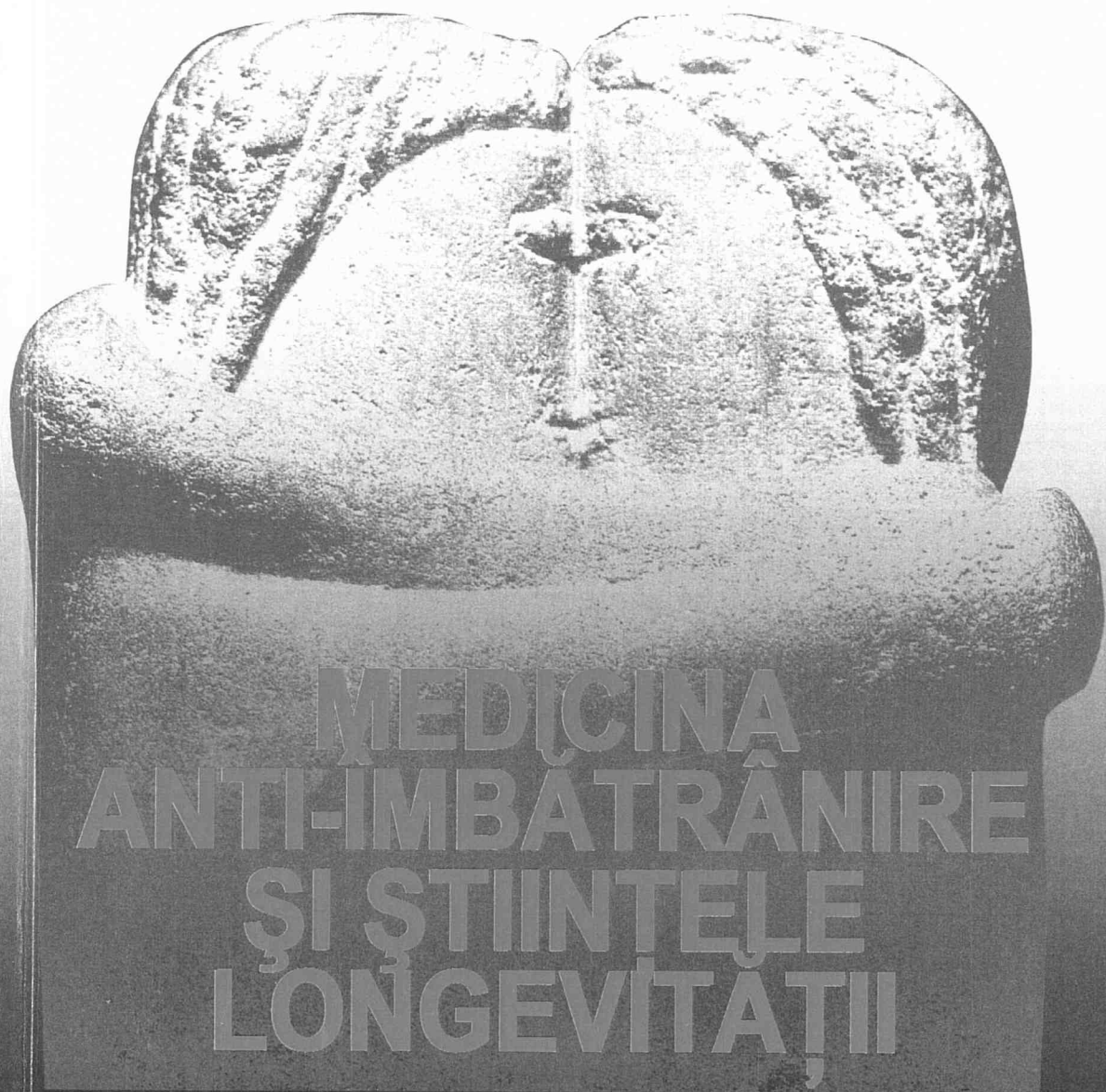


DAN RIGA

SORIN RIGA



Cartea™
Universitară

www.dacoromanica.ro

MEDICINA ANTI - ÎMBĂTRÂNIRE
ȘI
ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII

Dan RIGA

Sorin RIGA

MEDICINA ANTI - ÎMBĂTRÂNIRE
ȘI
ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII



Cartea™
Universitară
București, 2007

Editura Cartea Universitară

Str. Hiramului, nr.11, sector 3, București

Telefon: 021 589 1055

e-mail: office@carteauniversitara.ro

www.carteauniversitara.ro

© Copyright Editura Cartea Universitară 2007.

Toate drepturile aparțin editurii Cartea Universitară și autorilor. Copierea, multiplicarea sau distribuția lucrării sau a unor părți din aceasta sunt permise numai cu acordul prealabil scris al editurii și al autorilor.

Editură acreditată de *Ministerul Educației și Cercetării* prin
Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

RIGA, DAN

Medicina anti-îmbătrânire și științele longevității –
Dan Riga, Sorin Riga. – București: Cartea Universitară,
2007

Bibliogr.

ISBN: 978-973-731-545-8

I.Riga, Sorin

612.68

Cu recunoștință, dedicăm această carte

părinților noștri

prof. Alexandrina Riga (1910-1991)

prof. dr. doc. Ilie Th. Riga (1908-1977)

În memoria unui suflet luminos

Lidiana Pindic-Blaj (1954-2006)

MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII

CUPRINS

Capitolul 1. TERMINOLOGIE, OBIECTIVE

ȘI DOMENII	1
Gerontologia	2
Macrobiotica și geriatria	4
Nașterea și dezvoltarea medicinei anti-aging și a științelor longevității	6
Medicina anti-îmbătrânire și științele longevității	7
Bibliografie selectivă	8

Capitolul 2. APARIȚIA, INDIVIDUALIZAREA ȘI EVOLUTIA CONCEPTELOR ROMÂNEȘTI

ÎN GERONTO-GERIATRIE	9
ISTORIC	9
• Începuturi	10
• Întemeietorii	10
• Instituționalizare - 1952: Ana Aslan și INGG - Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie	10
PERSONALITĂȚI ȘI CONCEPTE	
ÎN GERONTO – GERIATRIE	14
• Ilia Ilici Mecinikov	14
• Gheorghe Marinescu	17
• Constantin I. Parhon.....	22
• Ana Aslan	25
• Simion Oeriu	33
• Echipa Postelnicu - Săhleanu – Chira	36
CONCEPTE ȘI DIRECȚII ACTUALE	
ÎN GERONTO - GERIATRIE	38
• INGG „Ana Aslan” - București	38
- Alexandru Vrabiescu	42
- Mircea Dumitru	43
- Constantin Bălăceanu-Stolnici	45
- Cornelia Rusu	45
- Etapa actuală	47
• ALTE INSTITUȚII	48
- București	48
- În țară	51

• CERCETĂRI AVANSATE ÎN GERONTO-GERIATRIE - NEURO-ȘTIINȚE	55
- Dan Riga și Sorin Riga – România	55
- Carmela Abraham – USA	59
GERONTO-GERIATRIA ÎN VIITOR	63
Bibliografie selectivă	64
Capitolul 3. GENEZA, INDIVIDUALIZAREA ȘI EVOLUTIA CONCEPTELOR ROMÂNEȘTI ÎN MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII	65
O nouă dimensiune a progresului și evoluției: medicina anti-îmbătrânire (anti-aging medicine) și științele longevității (longevity sciences)	65
① Ilia I. MECINIKOV - imunologia, gerontologia și medicina naturistă: PROBIOTICELE	67
② Constantin I. PARHON - geronto-endocrinologia, geriatria și medicina anti-aging: VITAMINA E (clasa TOCOFEROLILOR)	70
③ Ana ASLAN - geronto-geriatria, medicina biotrofică și anti-aging: GEROVITAL H ₃ [®] și ASLAVITAL [®]	73
④ Simion OERIU și Ion OERIU - biostimularea, biogerontologia și homeostazia anti-aging: clasa FOLCISTEINELOR [®] - U (umană), A (animală) și P (plante, vegetală)	80
⑤ Corneliu E. GIURGEA - neuro-psiho-farmacologia, activarea cerebrală / nootropă și neuro-psiho-geriatria: PIRACETAM (DCI) / NOOTROPIL [®] și clasa RACETAMILOR	85
⑥ IAȘI - BUCUREȘTI - neurologia, psihiatria și neuro-psiho-geriatria: MECLOSULFONAT (DCI) / ROMENER [®]	89
⑦ Dan RIGA și Sorin RIGA - medicina anti-stres, anti-aging și prolongevității: ANTAGONIC-STRESS [®]	91
Excelența românească în medicina anti-îmbătrânire și în științele longevității	97
Bibliografie selectivă	98

Capitolul 4. TETRADA: DISSTRES → UZURĂ → ÎMBĂTRÂNIRE → POLIPATOLOGIE. O NOUĂ PARADIGMĂ ÎN MEDICINĂ ȘI NEURO-PSIHIATRIE, ÎN MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII	99
CONCEPTE BIO-MEDICALE CĂRE CONVERG CĂTRE ACEASTĂ PARADIGMĂ	99
• Vitalitate (redundanță structurală, rezerve funcționale) și vulnerabilitate	99
• Homeostazie și alostazie (cu încărcarea alostatică)	100
• Distres și adaptare - sindromul general de adaptare (SGA)	101
• Vulnerabilitatea - factor cheie în biomedicină	102
VULNERABILITATEA BIOLOGICĂ – CONCEPT DETERMINANT ÎN FUNCȚIONALITATEA FIINȚEI UMANE	103
Particularități la nivel macromolecular-subcelular-celular	103
- Vulnerabilitatea biologică la nivel macromolecular	103
- Vulnerabilitatea biologică la nivel subcelular	105
- Vulnerabilitatea biologică la nivel celular	106
Particularități la nivel tisular, de organ și de sistem	108
- Vulnerabilitatea selectivă a creierului	108
- Vulnerabilitatea sistemului nervos central (SNC) selectivă la hipoxie / ischemie globală	108
- Vulnerabilitatea SNC selectivă la distres	109
TETRADA ENTROPICĂ: DISSTRES ↔ UZURĂ ↔ ÎMBĂTRÂNIRE ↔ POLIPATOLOGIE	111
• Componentele tetradei: caracterizare, structură și dinamică	111
• Mecanisme fundamentale ale cascadei declanșate de distres	111
• Determinarea etio-patogenică a tetradei	113
• Diagnosticul și evaluarea cascadei: nocivitate și intensitate	115
MECANISME DE BAZĂ ÎN SANOGENEZĂ ȘI PROMOVAREA SĂNĂTĂȚII	117
• Terapii în cascadă anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire, anti-polipatologie	117
• Diagnostic global și tratament holistic	117
• Perspective în managementul sanogenezei umane și al prolongevității	118
Bibliografie selectivă	118

Capitolul 5. STRES, STRES OXIDATIV, ÎMBĂTRÂNIRE, PATOLOGIE NEURO-PSIHICĂ ȘI GENERALĂ	123
Lanțul etio-patogenic: stres (oxidativ) ↔ uzură ↔	
îmbătrânire ↔ patologie neuro-psihică și generală	123
Agresiunea biologică prin stres oxidativ	126
Stresul (oxidativ) și uzura biologică/îmbătrânirea organismului.....	128
Stresul (psihic/oxidativ) și patologia neuro-psiho-geriatrică	130
Protecția și apărarea anti-oxidantă (contra stresului oxidativ)	135
Bibliografie selectivă	137
 Capitolul 6. DISSTRESORI - DISSTRES.	
COMPLEXITATEA AGRESIUNII	141
CARACTERISTICILE STRESANTE ALE CIVILIZAȚIEI ACTUALE	141
• Coordonate contemporane	141
• Raportul disstres/eustres	142
• Disstresori – disstres	144
PATOLOGIE SPECIFICĂ ADAPTAȚIONALĂ ȘI PROVOCATĂ DE STRES	146
• Strategiile greșite de răspuns adaptativ	146
• Patologie specifică corelată cu stresul	146
Bibliografie selectivă	147
 Capitolul 7. UZURA - PIGMENȚII	
LIPOFUSCINICI ȘI CEROIDICI	149
ANALOGII ȘI DIFERENȚE ÎNTRE PIGMENȚII LIPOFUSCINICI ȘI PIGMENȚII CEROIDICI	149
• Pigmenții lipofuscinici (pigmenții de uzură, de vârstă)	149
• Pigmenții ceroidici	150
• Corelări și interrelații lipofuscină-ceroid	152
PROPRIETĂȚI BIOFIZICE	153
• Autofluorescența	153
PROPRIETĂȚI BIOCHIMICE ȘI HISTOCIMICE	153
• Compoziție și proprietăți biochimice	153
• Proprietățile biochimice și histochimice	155
• Proprietăți histoenzimologice	158
PROPRIETĂȚI MORFOLOGICE	159
Bibliografie selectivă	172

Capitolul 8. ACUMULAREA LIPOPIGMENTILOR CEREBRALI. CORELAȚII ÎN NEUROȘTIINȚE ȘI NEUROPATOLOGIE	183
PROCESUL DE CORELARE ÎN BIOLOGIE	183
• Corelații în neuroștiințe	183
• Corelații între rata îmbătrânirii și variabile biologice	184
• Corelații biochimice și morfolopatice în îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative	184
LIPOPIGMENTII (LP) ÎN CREIER	184
• Caracteristici generale	184
CORELAȚII ALE LP NEURONALI	185
• LP neuronali și indexul (numărul) neuron-nevroglial	185
• LP neuronali și configurația neuronală	186
• LP neuronali și apoptoza	186
• LP neuronali și sistemele subcelulare anabolice	190
• LP neuronali și medicina mitocondrială	190
• LP neuronali și sistemele subcelulare catabolice	190
• LP neuronali și anomaliiile citoscheletului neuronal	191
CORELAȚII ALE LP GLIALI	192
• Paradoxul neuroglial	192
• Activarea glială și anumite funcții	192
• Colectarea, depozitarea și transportul LP gliali	193
INTERRELAȚII CREIER – ÎMBĂTRÂNIRE	193
NOI CONCEPTE ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE	193
Bibliografie selectivă	195

Capitolul 9. APOPTOZA ȘI NECROZA	199
VALENȚELE MORȚII. MECANISME DE REGLARE NECESARE	199
• Dialectica și dualitatea viață-moarte	199
• Codificarea vieții	200
• Codificarea morții	202
• Simultaneitatea	203
- Simultaneitatea viață-moarte	203
- Simultaneitatea apoptoză-necroză	203
APOPTOZA (APPT)	203
• Mitoză - apoptoză: indicator (raport) homeostatic necesar	203
• Funcții ale apoptozei	204
- Apoptoza în cursul proceselor fiziologice	205
- Apoptoza în cursul proceselor patologice	205
- Perspective terapeutice ale apoptozei	205

• Apoptoză și necroză	206
• Tipuri de moarte celulară programată și accidentală	210
- Apoptoza (APPT)	210
- Fenoptoza	210
- Necroza	210
Bibliografie selectivă	212

Capitolul 10. TERAPII DE ACTIVARE CEREBRALĂ

ANTI-STRES ȘI ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE	215
STRES (disstres, psihic, cronic, oxidativ) ↔ UZURĂ (decelerată / accelerată) ↔ ÎMBĂTRÂNIRE (normală / patologică)	215
Creierul și stresul oxidativ	217
Apărarea fiziologică anti-stres oxidativ	221
Concepte bio-medicale moderne în activarea cerebrală, antagonizarea stresului și decelerarea îmbătrânirii	225
Terapii medicamentoase de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire	232
Bibliografie selectivă	239

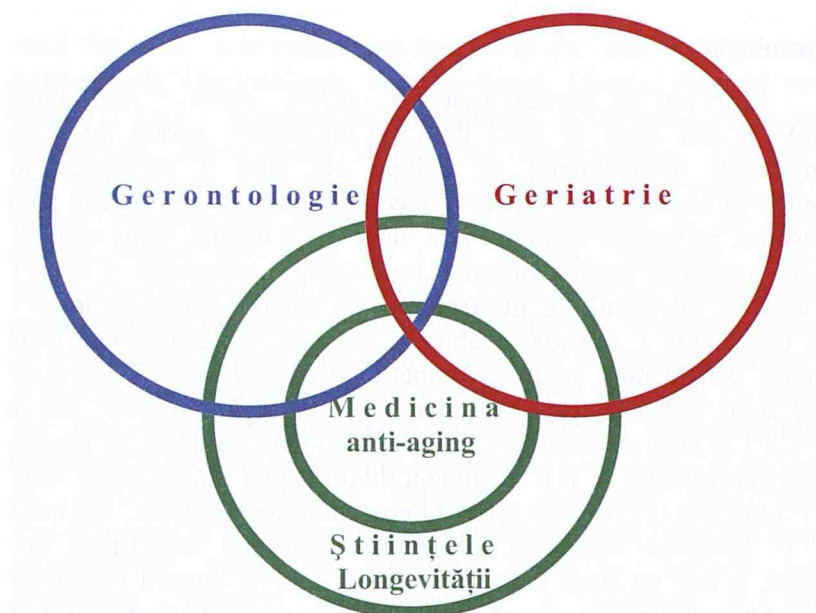
Capitolul 11. MECANISME NEURONO-GLIALE

ÎN PROTECȚIA CEREBRALĂ, DECELERAREA

ÎMBĂTRÂNIRII ȘI ÎN NEURO-PSIHO-LONGEVITATE

OBIECTIVE ALE MEDICINEI ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ALE ȘTIINȚELOR LONGEVITĂȚII	245
• Obiective și principii ale terapiei de reîntinerire	245
• Controlul anti-îmbătrânire al stresului oxidativ și al protecției mitocondriale	246
• Reglarea disfuncțiilor de vârstă ale sistemului proteazomal-lizozomal	246
• Implementarea stilurilor de viață sănătoasă	247
CĂILE METABOLICE CEREBRALE ÎN MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE	247
• Conceptul etio-patogenic și anti-homeostatic: stres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie	247
• Terapia anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire (3A-SIA T)	248
• Căile metabolice cerebrale utilizate de terapiile anti-îmbătrânire	248
- Calea de import: capilar ⇒ glie ⇒ neuron	248
- Calea de eliminare: neuron ⇒ glie ⇒ capilar	249

STRATEGII ANTI-STRES, ANTI-ÎMĂTRÂNIRE DE REÎNTINERIRE ȘI LONGEVITATE	255
Bibliografie selectivă	259
 Capitolul 12. STILURI DE VIAȚĂ PRO-LONGEVITATE	265
SĂNĂTATE ȘI BOALĂ	265
• De la sănătate la boală	265
• Percepția păstrării stării de sănătate	266
• Obținerea și menținerea sănătății	267
SCHIMBAREA	268
• Necesitatea opțiunilor corecte	268
• Înlocuirea opțiunilor greșite cu cele corecte	268
PRINCIPII DE VIAȚĂ PRO-SANOGENETICE ȘI PRO-LONGEVITATE	270
• Mișcarea, activitatea (exercițiul) fizic	270
• Activarea și reconstrucția psihică	272
• Alimentație sanogenetică	273
• Activarea cerebrală metabolică și vasculară	274
Bibliografie selectivă	275



Copyright © 2007 by
Dr. Dan Riga & Dr. Sorin Riga,
Bucharest, Romania, 2007

Capitolul 1. TERMINOLOGIE, OBIECTIVE ȘI DOMENII

În scurta evoluție de un secol ca științe, **gerontologia** și **geriatria** au avut și au o dezvoltare fără precedent, de la investigarea proceselor de senescență de la nivel molecular până la nivel populațional, de la profilaxia îmbătrânirii la tratament și refacere, de la geriatria ortopedică la geriatria psihiatrică, de la aspectele etice și sociologice la cele demografice. Astfel, în cadrul gerontologiei și geriatriei au apărut noi (sub)domenii și (sub)specialități, noi câmpuri de cercetare, de terapie și recuperare. Descoperirile, rezultatele și conceptele noi introduse prin evoluția și complexificarea gerontologiei și geriatriei influențează și interferează cu dezvoltarea celorlalte științe, contribuie la descifrarea naturii umane și au o înrăurire însemnată asupra progresului civilizației actuale.

Ca o consecință, **medicina anti-îmbătrânire** și **științele longevității** au apărut și s-au consolidat în entități aparte, fiind un produs firesc al dezvoltării civilizației, științei și culturii, precum și a creșterii permanente a duratei medii de viață, cu o bătrânețe sănătoasă, activă și utilă.

Progresul, interdisciplinaritatea și nașterea **celor 2 noi domenii** (specialități) în știință - medicină sunt redate prin ansamblul dinamic a 4 cercuri secante, dintre care 2 cercuri sunt concentrice (Copyright © 2007 by Dr. Dan Riga & Dr. Sorin Riga, Bucharest, Romania, 2007).

Gerontologia

Termenul de **gerontologie** (Gr. *geron*, -*ontos* = (om) bătrân, *logos* = știință) a fost creat în 1903 de *I. I. Mecinikov*, savant de origine română, întemeietorul gerontologiei ca știință, cel care a prefigurat integrarea și armonizarea organismului uman cu mediul înconjurător și a găsit soluții eficiente în creșterea rezistenței biologice și a longevității umane, fiind astfel și unul dintre creatorii medicinei anti-îmbătrânire (anti-aging). *Alexander Comfort* consideră mai adecvat cuvântul de **geratologie** (Gr. *geras* = bătrânețe, *logos* = știință). În 1925, *Constantin I. Parhon* recomandă termenul de **ilikibiologie** pentru *biologia vârstelor*, considerând studiul bătrâneții *un capitol al unei mari subdiviziuni a științei vieții, subdiviziune ce se poate numi Biologia vârstelor, sau încă cum am propus a i se zice, Ilikibiologia (de la Ilikia - vârstă)*. Deci, în concepția lui C. I. Parhon, gerontologia ar fi o secțiune a ilikibiologiei, ilikibiologia vârstei înaintate. *Victor Săhleanu* (1976) indică pentru corectitudine, termenul de **helikiologie**. În plus, V. Săhleanu consideră mai potrivit cuvântul nerestrictiv de **ilikiologie**, deoarece, la om, pe lângă factorii biologici, intervin factorii psihologici și sociali, care sunt determinanți și „simptomatici” pentru status-ul vârstelor. Deci, ilikiologia ar cuprinde **ilikibiologia, ilikipsihologia și ilikisociologia**.

Gerontologia este astfel știința care are ca obiect de studiu îmbătrânirea și problemele sale sub toate aspectele: biologice (morfologice și funcționale), medicale (normale și patologice, somatice și psihice, clinice și paraclinice), psihologice, sociale și economice, istorice și demografice. Datorită complexității și problematicei variate studiate, gerontologia utilizează în principal metodologiile multor alte discipline științifice și medicale. Scopul cercetărilor de gerontologie este de a elucida, înțelege, controla și învăța mai mult despre procesele și fenomenele de senescență, în vederea folosirii cunoștințelor acumulate la extinderea duratei medii de viață, pentru o longevitate sănătoasă, activă și competitivă, cât și pentru a diminua disabilitățile și infirmitățile apărute odată cu înaintarea în vârstă.

Analizarea exhaustivă a proceselor de îmbătrânire, corelată cu dezvoltarea explozivă a științei, culturii și civilizației umane au impus împărțirea gerontologiei în subdomenii:

- **gerontologia biologică (biogerontologia)**, studiază procesele biologice specifice senescenței, cercetând longevitatea, îmbătrânirea și moartea din perspectivă dublă: filogenetică (evolutivă) și ontogenetică (individuală). Obiectivele biogerontologilor sunt prevenirea, controlul, decelerarea și chiar inversarea procesului de îmbătrânire (în derularea sa), atât la oameni, cât și la animale și celelalte viețuitoare. Din cadrul biogerontologiei face parte și **gerontologia experimentală**. Ea a fost inițiată de *Charles-Édouard Brown-Séquard* (1817-1894) și *Serguei Voronov* (1866-1951), prin utilizarea extractelor testiculare, respectiv a grefei testiculare, ca mijloace și soluții de întinerire. Gerontologia experimentală a fost însă fundamentată și dezvoltată ca știință mai

târziu, în anii '50 - '60, prin contribuția lui *F. Verzář*, care a fondat în 1957 revista internațională *Gerontologia*, Karger, Basel, Elveția. Acesată revistă, organul oficial al *LAG - International Association of Gerontology*, a devenit astăzi *Gerontology. International Journal of Experimental, Clinical and Behavioural Gerontology*, reflectând evoluția gerontologiei ca știință. În plus, individualitatea gerontologiei biologice este reprezentată și de revistele: *Biogerontology* (editor șef: *Prof. S. I. S. Rattan*), Springer, Berlin și *Experimental Gerontology* (editor șef: *Prof. G. Wick*), Elsevier, Amsterdam;

- **gerontologia medicală (clinică)**, cercetează îmbătrânirea sectorizat. Sistemele și aparatele organismului bătrân, uman (în special), cu modificările adiacente în structură și funcție, devin obiect de studiu, investigație și tratament. La rândul ei, gerontologia medicală este divizată în subspecialități: **gerontopsihiatria**, **gerontopsihologia** și **gerontoneurologia** (sistemul nervos central și periferic în senescență), **gerontoendocrinologia** (glandele endocrine fiind puternic modificate și involuate în îmbătrânire), **gerontoimunologia** (sistemul imunitar având funcționalitate redusă și întârziată odată cu trecerea anilor), **gerontocardiologia** (aparatură cardio-vasculară la oamenii în vârstă), **gerontonefrologia** (aparatură urinară îmbătrânită), **gerontoreumatologia** (sistemul osteo-articular și muscular la vârstnici), **gerontodermatologia** (pielea și anexe la bătrâni) etc. Practic, având în vedere conexiunile puternice și suprapuneri metodologice (parțiale și/sau totale) cu (sub)domeniile similare din *medicina geriatrică*, ele au trecut la *geriatrie* ca părți ale acesteia;
- **gerontoprofilaxia**, datorită specificului ei, are numeroase suprapuneri și interconectări cu *medicina anti-îmbătrânire* și *științele longevității*, din care cauză va fi analizată la capitolul respectiv;
- **gerontoterapia (gerontoterapeutică)** se dezvoltă în două mari direcții:
 - *prima*, constând în găsirea și aplicarea de soluții terapeutice eficiente în a decelera îmbătrânirea, de la medicamente de activare biologică, endocrinologică și cerebrală, regenerare și susținere metabolică generală, până la utilizarea nanotehnologiilor, înlocuirii de țesuturi și organe și chirurgie estetică, plastică, reparatorie. În acest mod, omul bătrân la care s-a efectuat o „reparație generală” va fi „întinerit” cu cel puțin 20 ani. În plus, dacă va avea voința de a urma un „stil de viață gerontoprofilactic”, va putea menține, păstra și consolida „reparațiile” biologice efectuate. Această ramură a gerontoterapiei se întrepătrunde puternic cu *medicina anti-îmbătrânire (medicina anti-aging)*;
 - *a doua*, reprezintă tratarea și recuperarea bolilor bătrânului, având în vedere particularitățile procesului de senescență umană. Astfel, în administrarea tratamentului la vârstnici trebuie să se țină seama de rezistența scăzută și adaptarea limitată, uzura accelerată, polipatologia și patologia cronică, particularitățile metabolico-terapeutice, de bio-disponibilitate și reactivitate specifică;

- **gerontologia socială și gerontodemografia** au căpătat noi dimensiuni datorită creșterii explozive a natalității, îmbătrânirii demografice accelerate, creșterii standardului de viață, progresului civilizației, fenomenelor de globalizare și modificărilor profunde societale. Soluționarea în viitor a problemelor complexe demografice ale bătrânilor și grupurilor de oameni în vârstă va implica delicate probleme sociale, etice, antropologice și culturale.

Macrobiotica și geriatria

Macrobiotica (Gr. *makros* = mare; *bios* = viață, Germ. *Makrobiotik*), considerată precursora geriatriei, reprezintă disciplina medicală bazată pe un ansamblu de reguli de igienă generală (cu accent pe igiena alimentației), a căror respectare se estimează că poate prelungi viața umană. De aici și termenul biologic de *macrobie*, ce semnifică longevitatea (Fr. *macrobie*). Macrobiotica, în mare măsură corespunzând cu *geroigiena*, s-a impus în Germania prin apariția cărții *Macrobiotica* (1796), a medicului german *C. W. Hufeland*, tradusă în câteva limbi europene, printre care și limba română. Pe de altă parte, C. W. Hufeland a înființat prima policlinică universitară de tratament al oamenilor în vârstă, la Berlin, în 1801.

Geronto-geriatria a fost prevăzută ca știință de marele neurolog francez *Jean Martin Charcot*, a cărui operă a avut și un deosebit impact asupra dezvoltării neurologiei și psihiatriei. În cartea sa *Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques*, prezentată și apoi publicată la Paris în 1868, a doua ediție (revizuită și augmentată) fiind publicată de *Adrien Delahaye*, Libraire-Éditeur, Paris, în 1874 (prima traducere engleză și ediție americană în 1881) conturează principiile științifice pentru studiul practic al senescentei. Este primul tratat științific, care descrie fiziologia, modificările organelor (patologia) și bolile asociate îmbătrânirii.

Termenul de **geriatrie** (Gr. *geras* = bătrânețe, vârstă înaintată, *iatreia* = vindecare) a fost introdus în literatura științifică în 1909 de *Ignatz L. Nascher*, medic din New York, care s-a născut la Viena și a emigrat apoi în SUA. *Geriatrics*, neologism ce a desemnat nașterea unui nou domeniu medical, a fost titlul unei scurte lucrări publicate în *New York Medical Journal*, vol. 90, pg. 358, 1909. Dacă I. L. Nascher este considerat *tatăl* geriatriei, prin inventarea cuvântului, *Marjory W. Warren* din Anglia este desemnată ca *mama* geriatriei, deoarece în perioada 1935-1936 a creat și conceptualizat această specialitate. Experiența și rezultatele obținute în clasificarea infirmităților omului bătrân, stabilirea posibilităților de recuperare și a echipamentului adecvat, atenția acordată creșterii moralului, atât al pacienților cât și al personalului medical, realizarea de unități speciale de geriatrie în spitalele cu profil general, introducerea în învățământul medical a noțiunilor de îngrijire și tratament a oamenilor în vârstă au fost prezentate în sinteză în două lucrări publicate în *British Medical Journal*, 1943 și în *Lancet*, 1946.

Geriatría a devenit astfel o ramură a medicinei, care se ocupă de bolile persoanelor vârstnice (diagnostic, tratament, prevenire), precum și de problemele lor specifice (disabilități, recuperare-readaptare și îngrijire). În acest fel, ea este **medicină geriatrică**, medicină generală axată pe particularitățile de diagnostic, clinice, de tratament și profilaxie ale bătrânilor. Geriatría, medicina bătrâneții, este într-un anumit sens, **gerontologie aplicată** sau **gerontologie clinică** (V. Săhleanu), putând fi considerată parte a gerontologiei. La rândul ei, geriatría s-a divizat în subdomenii, de la **geriatría ortopedică** până la **geriatría psihiatrică**.

De mare importanță este **Geriatría psihiatrică**, cu sinonimele ei, **psihogeriatría** (termen preferat de anglo-saxoni), **psihogerontologia**, **gerontopsihiatria** (Gr. *geron*, *-ontos* = bătrân, *psykhe* = suflet, *iatreia* = tratament, vindecare), **geropsihiatria**, **psihiatria geriatrică**. Ea reprezintă disciplina medicală care diagnostichează, tratează și recuperează (după posibilități) ansamblul tulburărilor și bolilor psihice din senescență, practic psihiatria oamenilor vârstnici. Alături de personalități din știința mondială, care au fundamentat acest domeniu și patologia aferentă – Jean Martin Charcot (1825-1893), James Parkinson (1755-1824), Emil Kraepelin (1856-1926), Alois Alzheimer (1864-1915), a fost prezentă și școala românească, prin eminente savanți – Gheorghe Marinescu (1863-1938), Alexandru Obregia (1860-1937), Constantin I. Parhon (1874-1969), Constantin I. Urechia (1883-1955).

Geriatría are întrepătrunderi strânse cu **medicina internă** și/sau **medicina de familie**. În multe țări (începând cu SUA), acestea reprezintă prima specialitate medicală, iar geriatría este cea de a doua specializare. Faptul prezintă importanță, deoarece geriatría este practic medicina internă și medicina de familie a persoanelor în vârstă, deci cu particularitățile bătrânilor de manifestare a patologiei, de diagnostic, tratament și recuperare. De asemenea, geriatría se interconectează cu **gerontologia medicală (clinică)**, peste care se suprapune în mare parte.

Ceea ce se observă într-un spital (clinică, secție) de geriatría și, deseori într-un cămin-spital de bătrâni, nu reprezintă senescența și bătrâni sănătoși, ci polipatologia variată a bătrâneții, bolile cronice ale omului în vârstă. De aceea, geriatría se intersectează cu **medicina de îngrijire (nursing)** și **medicina de recuperare (readaptare, reabilitare)**. De exemplu, geriatría neurologică are conexități și suprapuneri metodologice cu recuperarea neuro-motorie.

Datorită complexității și diversității senescenței umane, normale și patologice (senilitate), precum și a polipatologiei asociate, ideal, trebuie să existe o **echipă geriatrică** pluridisciplinară, care să investigheze, trateze, îngrijească și să recupereze holistic omul bătrân și bolnav. **Abordarea** diagnostic-terapeutică a îmbătrânirii, suferințelor omului bolnav și longevității sale potențiale trebuie să fie **holistică**, coerentă și integrativă. Dezvoltarea științifică, tehnologică și organizatorică a sistemelor de sănătate poate contribui la realizarea acestui deziderat. În plus, echipa trebuie să realizeze și să implementeze un plan de viață complex sanogenetic, anti-aging și pro-longevitate pentru omul de vârstă a treia și

a patra. Componente importante ale acestui plan, pe lângă latura terapeutică de lungă durată, sunt stilul de viață, motivația, o bătrânețe sănătoasă, activă și utilă.

Nașterea și dezvoltarea medicinei anti-aging și a științelor longevității

Geriatra - definită ca medicină a omului bătrân - este axată pe tratamentul consecințelor și efectelor senescentei / senilității și a polipatologiei aferente, iar în raport cu ciclurile vieții (ontogeneza) este direcționată pe faza finală, pe ultima etapă a existenței umane.

Progresul accelerat în gerontologie și geriatrie a determinat nașterea, dezvoltarea și instituționalizarea unui nou domeniu și discipline (specialități): medicina anti-aging și științele longevității.

Medicina anti-îmbătrânire, în opoziție cu geriatra, este o medicină preventivă și profilactică, realizând de timpuriu gerontoprofilaxia și este axată pe combaterea și controlul, încă din adolescență, a cauzelor care provoacă și accelerează îmbătrânirea normală și a celor care transformă îmbătrânirea normală în patologică.

Științele longevității dezvoltă medicina anti-aging prin crearea bazelor (cauzelor) profilactice, terapeutice și de recuperare, care asigură (ca efecte) o îmbătrânire neglijabilă și sănătoasă, conectată cu o longevitate activă. În consecință, gerontologia și geriatra contemporană globalizează din ce în ce mai mult concepte și strategii cauzale, profilactice, funcționale și metabolice - în fapt capitole din medicina anti-aging și științele longevității.

Prezentăm câteva exemple definitorii pentru nașterea și dezvoltarea noului domeniu (incluzând și o parte din contribuția autorilor acestei monografii):

- I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, New York Academy of Sciences, vol. 717, 350 pp., New York, NY, 1994;
- R. Mateescu, *Bazele Fiziologice ale Gerontoprofilaxiei*, 172 pp., Ed. Helicon, Timișoara, 1996;
- 7th International Congress of Biomedical Gerontology, Adelaide, Australia, August 15-18, 1997 - tema: *Toward Prolongation of the Healthy Life Span. Practical Approaches to Intervention*;
- 16th World Congress of Gerontology, Adelaide, Australia, August 19-23, 1997 - tema: *Aging beyond 2000: one World one Future*;
- A.D.N.J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence: Reasons why Genuine Control of Aging may be Foreseeable*, New York Academy of Sciences, vol. 1019, 597 pp., New York, NY, 2004;
- 11th International Congress of Biomedical Gerontology, Aarhus, Denmark, August 13-16, 2005 - tema: *Understanding and Modulating Aging*.

În plus, însăși Asociația Mondială de Gerontologie, are ca deviză un concept anti-îmbătrânire: *Trebuie să dăm viață anilor și nu ani vieții*.

Medicina anti-îmbătrânire și științele longevității

Apariția ca disciplină separată a **medicinii anti-îmbătrânire și științelor longevității** este rezultatul dezvoltării fără precedent a cunoașterii științifice și a tehnologiei, a științelor bio-medicale, al progresului accelerat în geronto-geriatrie, precum și al aplicării dezideratului, care se impune tot mai imperativ, de a găsi soluții medicale eficiente și rapide la îmbătrânirea populației în iminentă globalizare. Astfel, medicina anti-îmbătrânire și științele longevității, ca domeniu de sine-stătător, reprezintă o consecință firească a etapei de dezvoltare a civilizației.

Medicina anti-îmbătrânire este definită de Dr. Ronald Klatz - President of the *American Academy of Anti-Aging Medicine* (Ronald Klatz, Robert Goldman (eds.), *The New Anti-Aging Revolution*, Basic Health Publ., North Bergen, NJ, 2003) astfel: *Anti-aging medicine is a clinical specialty that extends the concept of preventive health care to embrace the very early detection, prevention and reversal of aging related diseases, coupled with the aggressive yet gentle disease treatment. Anti-aging medicine has accelerated the pace of advancements in health promotion and prevention, and is the most important new model for health care for this new millennium.*

Un numitor comun al medicinei anti-îmbătrânire și științelor longevității, **gerontoprofilaxia** direcționează întreaga profilaxie (individuală și de grup) pentru prevenirea și decelerarea proceselor de îmbătrânire și în vederea evitării patologiei specifice vârstei a treia și a patra. Pentru a avea eficiență crescută, ea trebuie începută în tinerețe sau cel mai târziu la maturitate. La rândul său foarte complexă, gerontoprofilaxia include măsuri care țin în primul rând de individ, începând de la *geroigienă*, alimentație rațională și funcțională, activitate fizică și intelectuală zilnică și permanentă, până la stil de viață, comportament și educație. Este necesară și o optimizare (uneori chiar corecție) în funcționarea socială și a societății, pentru a facilita și stimula măsurile individuale de gerontoprofilaxie și pentru a crea și a perfecționa structurile necesare unei dezvoltări armonioase, competente și competitive a personalității umane la vârsta a treia.

Științele longevității, în cadrul cărora medicina anti-îmbătrânire reprezintă domeniul principal, studiază și aplică metodele de creștere a duratei medii și/sau maxime de viață, în special la ființa umană, creșterea speranței de viață fiind simultană cu menținerea unei sănătăți globale (a corpului și a minții) competitive. Abordările sunt cele mai diverse: de la încetinirea proceselor de îmbătrânire, asociate cu potențarea celor de întinerire, la înlocuirea stilurilor de viață acceleratoare ale senescentei, cu reversul lor, stilurile de viață pro-longevitate.

În acest fel, **medicina anti-îmbătrânire și științele longevității** devin o medicină specifică, etio-patogenică, profilactică, terapeutică și de recuperare, holistică prin concepte și metode, cu o largă paletă de posibilități și intervenții, de la tratamente alopate, homeopate și alternative și reparații chirurgicale, la terapii genetice, celule stem, nanotehnologii, transplant de țesuturi, organe, materiale

biocompatibile și implanturi de bio-microprocesoare. Noua disciplină se intersectează cu domeniile și conceptele din gerontologie și geriatrie, și chiar până la un anumit punct ele sunt un derivat sau o completare. Aceasta este cauza pentru care terminologia, obiectivele și domeniile din gerontologie, macrobiotică și geriatrie au fost prezentate anterior.

Într-o concepție și abordare holistică extinsă, medicina anti-îmbătrânire și științele longevității sunt și vor fi puternic interconectate cu eforturile pentru realizarea unui mediu de viață (înconjurător, extern) sănătos, cu atribute de prelongevitate (sanogeneza mediului), imperativ de altfel evidențiat încă din 1986 de WHO (*World Health Organization*), în *Targets for Health for All*. Astfel, capitolul 5 (*Healthy environment*) detaliază 8 obiective și direcții de acțiune:

- Target 18. *Multisectoral policies*
- Target 19. *Monitoring and control mechanisms*
- Target 20. *Control of water pollution*
- Target 21. *Control of air pollution*
- Target 22. *Food safety*
- Target 23. *Control of hazardous wastes*
- Target 24. *Human settlements and housing*
- Target 25. *Working environment*.

Bibliografie selectivă*

*În afara lucrărilor citate în text (monografii, reviste, congrese) au fost consultate cu predilecție și următoarele referințe bibliografice:

1. Beers, M. H. (ed.), *The Merck Manual of Health & Aging*, Merck Res. Lab., Whitehouse Station, NJ, 2004;
2. Bogdan, C., *Geriatrie*, Ed. Medicală, București, 1997;
3. Cutler, R. G., Harman, S. M., Heward, C., Gibbons, M. (eds.), *Longevity Health Sciences*, The New York Academy of Sciences, New York, NY, 2005;
4. Dumitru, M. (ed.), *Geriatrie*, Ed. Medicală, București, 1982;
5. Postelnicu, D., Chira, Al., Săhleanu, V., *Introducere în gerontologie*, Ed. Academiei Române, București, 1969;
6. Romoșan, I., Szucsik, I. A. (eds.), *Gerontologie*, Ed. Dinamis Print, Timișoara, 1996;
7. Săhleanu, V., *Omul și îmbătrânirea*, Ed. Enciclopedică Română, București, 1971;
8. Riga, D., Riga, S., Podea, D., Schneider, F., External environment and human being. Rational use of euphenics in connection with aging deceleration, *9th DKMT (Danube - Kris - Mures - Tisa) Euroregional Conference on Environmental Health and Protection (Environmental Biodiversity and Health)*, Arad, RO, May 11-13, 2007;
9. WHO, Regional Office for Europe, *Targets for Health for All*, 2nd ed., WHO, Copenhagen, DK, 1986.

Capitolul 2. APARIȚIA, INDIVIDUALIZAREA ȘI EVOLUȚIA CONCEPTELOR ROMÂNEȘTI ÎN GERONTO-GERIATRIE

*A fi geriatru este a fi puțin cardiolog, puțin reumatolog și
de asemenea puțin psihiatru....*

Este a fi într-un fel medicul generalist al persoanelor în vârstă

Renée Sebag-Lanoë, membră fondatoare a Asociației Europene
și vicepreședintă a Asociației Franceze de Îngrijiri Paliative

Gerontologia și geriatria sunt disciplinele bio-medicale românești cu cel mai mare impact în știința și cultura internațională, precum și asupra civilizației actuale în plin proces de globalizare și făurită de oameni cu durată de viață activă și longevitate superioare generațiilor precedente.

Personalități de prestigiu de origine română sau românești, adevărate „legende științifice” - I. I. Mecinikov, Gh. Marinescu, C. I. Parhon, și în timpurile recente Ana Aslan - prin geniul, activitatea și autoritatea lor profesională, au fondat și fundamentat aceste domenii ale științei, au instituționalizat priorități mondiale și au promovat excelența României în lume. În acest mod, gerontologia și geriatria au devenit „ambasadorii” cei mai competenți, reprezentativi și emblematici, până în momentul de față, pentru imaginea și cunoașterea internațională a României.

ISTORIC

Începuturi

Abordări ale îmbătrânirii umane au existat încă din cele mai vechi timpuri și antichitate, când aspectele filozofice și medicale erau de obicei îmbinate. *Tinerețe fără bătrânețe și viață fără de moarte* au fost preocupări umane încă de la începuturile civilizației. Ultimele două secole (XIX și XX), prin dezvoltarea fără precedent a tuturor științelor, au permis desprinderea subiectelor și noțiunilor medicale despre bătrânețea umană, aprofundarea, dezvoltarea și conceptualizarea lor în două noi științe: gerontologia (știința studierii proceselor și fenomenelor de îmbătrânire) și geriatria (medicina omului în vârstă).

În 1796 apare *Macrobiotica*, monografie celebră a medicului german **Christofor W. Hufeland**, tipărită în numeroase ediții (în 1797, ediția a 5-a), tradusă în mai multe limbi după 1800 și cu largă răspândire în Europa. Astfel, se impune **macrobiotica**, arta prelungirii vieții și a preîntâmpinării bătrâneții. Cartea este tradusă și în limba română de tânărul doctor **Pavel Vasici Ungureanu**, fiind publicată la Brașov în 1844-1845. Deși a fost precedată de câteva lucrări pe aceeași temă, cartea, conținând adaptări, completări și actualizări privind situația țărilor române din acea perioadă, poate fi considerată prima monografie de gerontologie având caracter științific medical, publicată în România.

Întemeietorii

Vizionari și titani ai științei mondiale, având cultură enciclopedică, bio-medicală și socială de excepție - **I. I. Mecinikov, Gh. Marinescu și C. I. Parhon** - au intuit, creat și dezvoltat gerontologia și geriatria. Cercetările și contribuțiile lor științifice au impulsivat și diversificat studiile în domeniu, determinând o nouă abordare bio-medicală a omului în ultima sa etapă a ontogenezei - bătrânețea.

În plus, Gh. Marinescu și C. I. Parhon au fundamentat dezvoltarea gerontogeriatricii în România și în lume, prin inițierea și efectuarea de cercetări, precum și prin conceptualizarea ca știință a acestei noi ramuri bio-medicale. Personalități cu largă deschidere intelectuală, ei au sesizat particularitățile neurologice, psihiatrice și endocrinologice, manifestate cu dramatism la bătrâni. În acest fel, cei doi savanți au surprins specificul senescenței sistemului nervos și celui endocrin, fapte ce le-au permis stabilirea premizelor dezvoltării acestor cercetări ca noi științe: gerontologia și geriatria.

De menționat și alți doi medici români de la începutul de secol XX, ce au avut preocupări în domeniul îmbătrânirii: **George Alexandrescu**, care a lucrat în Franța cu *S. Voronov*; și **Eraclie Sterian**, care și-a publicat studiile, în principal, în două cărți *Contribuții la studiul longevității*, Inst. Arte Grafice „Carol Göbl”, București, 1907 și *Paradoxele longevității*, Socec, București, 1929.

Instituționalizare - 1952: Ana Aslan și INGG - Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie

Prestigiul și autoritatea științifică a celor doi savanți români - Gh. Marinescu și C. I. Parhon, tradiția și prioritățile românești statuate în studierea sistemului nervos, endocrin și bătrâneții, precum și școlile formate de aceștia în sfera neurologiei (A. Kreindler, O. Sager), endocrinologiei (Șt. Milcu) și gerontogeriatricii (A. Aslan) au determinat înființarea în România, în jurul anilor '50, printre primele pe plan mondial, a trei prestigioase instituții de cercetare bio-medicală în domeniu:

- 1946 - Institutul de Endocrinologie (sub conducerea lui C. I. Parhon și apoi a lui Șt. Milcu), devenit ulterior Institutul Național de Endocrinologie;
- 1949 - Institutul de Neurologie al Academiei Române (înființat de A. Kreindler, care a fost directorul instituției timp de aproape 30 ani, până în 1978), extins în 1971 în Institutul de Neurologie și Psihiatrie;
- 1952 - Institutul de Geriatrie (condus inițial de C. I. Parhon, Ana Aslan fiind numită director în 1958, director adjunct dr. Cornel David, din 1958 până în 1977), dezvoltat apoi în 1974 ca Institut Național de Gerontologie și Geriatrie (sub direcția lui Ana Aslan, care astfel a dirijat geronto-geriatria din România timp de 30 ani, până la moartea sa în 1988).

Din 1992, institutul poartă numele lui Ana Aslan, ce a devenit eponim în semn de omagiu pentru această somitate, care și-a dedicat întreaga viață și muncă alinării suferinței omului bătrân.

Ana Aslan, colaborator apropiat al lui D. Danielopolu și C. I. Parhon, personalitate marcantă a geronto-geriatriei mondiale, a continuat și dezvoltat opera de excelență a celor trei vizionari și întemeietori, a instituționalizat investigarea bătrâneții prin contribuția hotărâtoare la înființarea în 22 ianuarie 1952 a primului Institut de Geriatrie din lume, a format o școală de medici și cercetători în domeniu și a inventat, studiat și aplicat primul medicament eficient în decelerarea senescentei. Prin activitatea sa științifică și medicală a determinat accelerarea concurențială a cercetărilor anti-îmbătrânire pe plan internațional și a contribuit cu profesionalism la cunoașterea și recunoașterea României în întreaga lume.

INGG - Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie. Înființat în 1952 ca Institut de Geriatrie, dezvoltat și primind această denumire în 1974, instituția s-a identificat cu activitatea, prestigiul și realizările prof. dr. Ana Aslan.

Ana Aslan inițiază, orientează, organizează și dezvoltă cercetarea geronto-geriatrică din institut în trei direcții fundamentale: experimentală, clinică și socială. Astfel, iau naștere cele trei secții ale institutului: **Secția de Gerontologie Experimentală** (coordonată de **dr. Alexandru Vrăbiescu** timp de 35 ani, devenită ulterior Secția de Biologie a Îmbătrânirii), **Secția de Gerontologie Clinică** (**dr. Cornel David**) și **Secția de Gerontologie Socială** (condusă din 1958 de **dr. Alexandru Ciucă**). Activitatea științifică, de cercetare și clinică, rezultatele comunicate la manifestări bio-medicale naționale și internaționale și publicate în reviste de specialitate, prestigiul prof. dr. Ana Aslan și efectele evidente ale terapiei cu Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®] determină cunoașterea și aprecierea internațională a geronto-geriatriei românești, iar institutul devine instituție de referință pe plan mondial. De aceea, WHO / OMS (Kiev, 1963) va recomanda structura cu cele trei secții a Institutului de Geriatrie, pentru înființarea de instituții similare în lume, care devin numeroase în perioada anilor '60 și '70.

Preocupată permanent de extinderea conceptuală a geriatriei, unde găsisse soluții originale practice de profilaxie și tratament a bătrâneții, prof. dr. Ana Aslan realizează largirea și răspândirea instituțiilor de profil prin dezvoltarea **sediului central al institutului** din str. Mănăstirea Căldărușani nr. 9, București, crearea **sanatoriului de la Otopeni**, și înființarea unităților de geriatrie unde se aplica *metoda și terapia Aslan* (Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®]) la **Hotel Flora** - București și **Hotel Europa** - Eforie Nord, cu extinderea ulterioară în zonele țării bogate în factori naturali curativi (zonele turistice, termale, balneare, cu ape minerale): *Băile Felix* (lângă Oradea), *Sovata*, *Tușnad* și *Balványos* (în Ardeal), *Băile Herculane* (cu factori balneo-fizioterapeutici cunoscuți încă din antichitate), *Călimănești-Căciulata* și *Olănești* (pe valea Oltului), *Băile Govora* (în Oltenia), *Sinaia* și *Predeal* (pe valea Prahovei), *Vatra Dornei*, *Slănic Moldova* și *Lacul Sărăt* (în Moldova), *Mamaia*, *Neptun*, *Saturn* și *Mangalia* (litoralul Mării Negre). Astfel, se crează cadrul organizatoric și pentru satisfacerea numeroaselor solicitări din

străinătate, persoane în vârstă care doreau să beneficieze de efectele anti-îmbătrânire ale terapiei cu Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®].

În plus, fiind interesată de îmbunătățirea gradului de sănătate al populației bătrâne inițiază, organizează și dezvoltă, într-o concepție unitară, dispensarizarea acestui segment populațional pe întreg teritoriul României, prin înființarea a **360 de unități geronto-geriatrice** în mediul urban și rural, unde până în 1964 au fost dispensarizați cca. 100.000 de vârstnici.

Rezultatele sunt consemnate și publicate în materialul de sinteză: Alexandru Ciucă (Ed.), *Dispensarizarea populației vârstnice*, Institutul de Geriatrie, București, 1964. Documentația redactată în scop informativ pentru cadrele medicale și de asistență socială este structurată în 5 capitole: *Profilaxia îmbătrânirii precoce* (prof. dr. Ana Aslan), *O nouă problemă în sănătatea publică* (dr. Al. Ciucă, capitol axat pe evoluția demografică în România, schimbarea în structura morbidității și noua problemă a ocrotirii sănătății - patologia bătrâneții), *Organizarea dispensarizării populației vârstnice* (dr. Al. Ciucă), *Noțiuni de bază în gerontologia clinică* (dr. C. David), *Noțiuni de laborator în gerontologie* (dr. Al. Vrăbiescu).

Activitatea științifică a institutului, de cercetare, clinică geronto-geriatrică și de expunere a rezultatelor cu medicamentele eutrofice - anti-îmbătrânire originale - Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®] a fost prezentată periodic la conferințe, simpozioane și congrese în țară și în străinătate. Iată câteva dintre manifestările de geronto-geriatrie desfășurate în acea perioadă, în România.

În 1959, a avut loc la București *Conferința națională privind patologia omului bătrân*, unde au fost discutate problemele majore ale geriatriei, lucrările fiind publicate (text prescurtat) în revista *Informația medicală română* (cu ediții paralele în limbile engleză, franceză, rusă).

Pe 26-27 iunie 1972, tot la București, s-a desfășurat *Simpozionul Internațional de Gerontologie*, cu două teme principale *Profilaxia bătrâneții, și Longevitatea și factorii de mediu*, lucrările (în extenso sau rezumat) fiind publicate în limbile engleză, franceză, germană, italiană sau română. Se remarcă cele 3 lucrări de început de gerontoprofilaxie terapeutică:

- Aslan, C. David, *La prophylaxie du vieillissement par le Gérovital-H₃[®]*;
- A. Aslan, Al. Vrăbiescu, *Recherches expérimentales concernant la prophylaxie au Gérovital- H₃[®]*;
- A. Aslan, Al. Ciucă, *Results of some practical researches in the field of gerontoprophyllaxis*.

În perioada 7-10 septembrie 1977, la Neptun, pe malul Mării Negre, a avut loc cel de *Al 8-lea Congres European de Gerontologie Clinică*, lucrările (în limba engleză sau franceză) fiind editate de dr. biol. Vladimir Iuliu Gusic într-un volum de 748 pagini: *Travaux du VIII-ème Congrès Européen de Gérontologie Clinique*. Rapoartele și comunicările au fost grupate în 6 secțiuni: I - *Researches on the process of ageing and its prevention*, II - *Arterial hypertension in elderly patients*,

mechanisms and treatment, III - Ageing and ageing pathology at the humoral and cardio-vascular level, IV - Renal diseases in elderly, V - Depression in elderly, VI - Respiratory infections and other aspects of pneumopathology in elderly.

Între 9-11 iunie 1988, la București s-a desfășurat *Congresul Național de Gerontologie și Geriatrie cu participare internațională*. Lucrările congresului, editate în volum de Al. Vrăbiescu, V. M. Arcan, V. I. Gusic și I. M. Copil, și apărute ca rezumate în *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*, suppl. la vol. 9, no. 1, 1988 au cuprins:

- 1 raport general: M. Dumitru: *The aging process. Gerontological data. Medical and social implications*;
- 3 rapoarte: Al. Vrăbiescu: *The biometry of aging*; C. Bălăceanu-Stolnici: *The cerebral aging*; V. Stroescu: *The experimental and clinical pharmacology of Procaine, Gerovital-H₃[®] and Aslavital[®]*;
- 2 sesiuni plenare, 27 sesiuni de comunicări și 8 sesiuni de postere grupate tematic pe domenii: *The biometry of aging, The cerebral aging, The participation of the elderly in the socio-economic life, a symposium on „Aslan therapy” and Varia.*

În baza extinderii preocupărilor de geronto-geriatrie, în 1956 se înființează *Secția de Geriatrie* a Societății Științelor Medicale, afiliată Societății Internaționale de Gerontologie. Peste 10 ani, în 1966 ea devine *Societatea de Gerontologie* din cadrul USSM - Uniunii Societăților de Științe Medicale.

Din 1980 își începe apariția revista institutului: *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*, cu difuzare internațională, în limba engleză (rezumatele lucrărilor în engleză, germană și română), cu 4 numere pe an, în Editura Academiei, președinte al comitetului editorial fiind acad. prof. dr. Ana Aslan. Pe lângă cercetările și studiile din domeniile geronto-geriatriei, revista redă în special rezultatele utilizării profilactice, terapeutice și de recuperare cu medicația Aslan, atât în patologia umană a vârstnicului și adultului, cât și în gerontologia experimentală. Activitatea institutului este publicată și în alte reviste științifice din România, europene și internaționale, în special studiile despre mecanismele de acțiune și efectele benefice anti-îmbătrânire și pro-longevitate ale eutroficelor Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®].

În acest mod, prin întreaga sa activitate, coordonarea și munca colaboratorilor și a școlii pe care a format-o, acad. prof. dr. Ana Aslan a impus în viața științifică și medicală, din țară și din străinătate, INGG București și geronto-geriatria românească.

Colaborarea cu *farm. dr. Elena Polovrăgeanu* și *prof. dr. doc. Valentin Stroescu* (Șeful Catedrei de farmacologie de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”) și colaboratorii acestuia a conferit suportul științific studiilor de farmacocinetică, farmacodinamie și tehnologie farmaceutică, necesare apariției medicamentelor Gerovital-H₃[®] și Aslavital[®].

De asemenea, colectivele de cercetători și medici din INGG, au sprijinit competent eforturile și progresul în știință adus de acad. prof. dr. Ana Aslan.

Dintre aceștia menționăm pe: *Al. Vrăbiescu, Al. Chira, C. David, Al. Ciucă, Vl. Jucovschi, Georgeta Enăchescu, C. Enăchescu, M. Dumitru, C. Bălăceanu-Stolnici, V. I. Gusic, V. M. Arcan, I. M. Copil, P. Lalu, L. Câmpănu, Elisabeta Constantinescu, Lidia Hartia, Fl. Sacerdoțeanu, G. Acălugăriței, R. Dascăl, Ecaterina Mustață, R. Cressin, M. Sanda, Cornelia Rusu, Livia Brazdeș, Marina Dobre, Victoria Dobre, C. Vascan, Speranța Băbeanu, Marcela Covic, Valeria Rădăceanu, Floarea Revnic, Mariana Răchită, Doina State, Tudora Șuloc, Nina Simion, Monica Bârsan.*

PERSONALITĂȚI ȘI CONCEPTE ÎN GERONTO-GERIATRIE

Ilia Ilici Mecinikov

Ilya Ilyich Mechnikov (în lb. engleză)

Élie Metchnikoff (în lb. franceză)

Ilia Ilici Mecinikov s-a născut în 1845 la Harkov, Rusia și a murit în 1916 la Paris, Franța. Unul dintre cei mai mari biologi de la sfârșit de secol XIX și început de secol XX, savant cu largă deschidere enciclopedică, proeminentă forță creatoare în știința și medicina rusă și mondială, descoperitor al unor procese fundamentale specifice lumii vii, filozof, remarcabil scriitor și polemist, **I. I. Mecinikov** este de origine română, după tatăl său și ascendenții acestuia.

Olga Mecinikov, în cartea dedicată soțului ei *Vie d'Élie Metchnikoff*, tipărită în editura Librairie Hachette, Paris, 1920, 272 pagini, demonstrează filiația românească a savantului. Cartea s-a tradus în limba engleză în anul următor, 1921 și a rămas până astăzi cea mai bună biografie a lui I. I. Mecinikov. În prima parte *Copilăria și adolescența*, Olga, soția dedică un întreg capitol (Cap. VI, pp.19-23 - *Strămoșii (străbunii, precedesorii)*) descendenței românești a lui I. I. Mecinikov. Este vorba de **Nicolae Milescu-Spătarul** (n. 1636 în Modova - d. 1708 în Rusia), boier și cărturar umanist, erudit, diplomat, filozof, teolog, filolog, geograf, etnograf și memorialist. Căsătorit cu o moscovită, au avut împreună mai mulți fii și nepoți. Trei dintre ei au revenit în Moldova și au intrat în armata rusă. Spătarul Iuri Ștefanovici (unul din nepoții marelui Spătar) s-a stabilit în Rusia în 1711 împreună cu prietenul său, domnitorul Dimitrie Cantemir (după pierderea bătăliei de la Stănilești, Prut) la curtea țarului Petru cel Mare, la Sankt Petersburg, care i-a oferit vaste proprietăți. Fiul său a primit numele de Mecinikov (purător de sabie), deoarece cuvântul Spătar semnifică pe cel de dregător la curtea domnească din Moldova (și Țara Românească), care purta la ceremonii sabia și buzduganul domnitorului, iar mai târziu avea comanda cavaleriei. În generațiile care au urmat s-au semnalat militari (în special), un marinar, un inginer de mine, un senator și ... un om de știință - **I. I. Mecinikov**. Celelalte două părți ale monografiei, a II-a -

Vârsta despărțirii. În Rusia, și a III-a - În Franța descriu în detaliu viața, creația și activitatea științifică a soțului ei. Remarcabilă încheierea acestei cărți, ce constă într-un *Supliment bibliografic*, care conține lucrările științifice publicate de I. I. Mecinikov, în ordine cronologică, din 1865 până în 1916.

Mecinikov era mândru de originea sa română, și deseori amintea de descendența sa din Nicolae Milescu-Spătarul. De aceea, în activitatea sa, din 1888, când a început să lucreze la Institutul lui L. Pasteur de la Paris, a sprijinit și s-a împrietenit cu elevii și mai tinerii săi colaboratori din România: Ioan C. Cantacuzino (1863-1934) și Constantin Levaditi (1874-1954).

I. I. Mecinikov, prin opera sa științifică de excepție, a contribuit la crearea, întemeierea și fundamentarea microbiologiei, imunologiei, embriologiei evoluționiste (alături de *Al. O. Kovalevski* - 1840-1900), patologiei comparate și gerontologiei. Împreună cu *Cl. A. Timiriazev* (1843-1920), a fost unul dintre cei mai înflăcărați susținători și propagatori ai evoluționismului și darwinismului.



Ilia I. Mecinikov

A descoperit fenomenul *fagocitozei* în 1883 (Gr. *phagein* = a mânca, *kytos* = celulă) și a emis teoria fagocitară a imunității, confirmată și integrată mai târziu în teoria celulară a imunității. Colaborator apropiat și apoi continuator al marelui savant *Louis Pasteur*, multe din cercetările sale asupra fagocitozei, imunității, microbilor, toxinelor și vaccinurilor le-a publicat în *Annales de l'Institut Pasteur*. În plus, o parte din studii au fost sintetizate în două cărți: *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892 și *L'immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901.

În 1908, I. I. Mecinikov, împreună cu Paul Ehrlich (1854-1915) au primit *Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină*. I. I. Mecinikov pentru descoperirea

fagocitozei, fundamentarea imunității și cercetările de microbiologie, iar P. Ehrlich pentru inventarea chimioterapiei și lucrările din domeniul hematologiei și imunologiei.

Contribuțiile sale în domeniul gerontologiei au intrat, de asemenea, în patrimoniul științei universale, au fost confirmate de trecerea timpului și au constituit repere importante, care au impulsionat, dezvoltat și diversificat cercetările ulterioare de geronto-geriatrie. De menționat că în epoca contemporană, concluziile și metodele sale de prelungire a longevității sunt mai actuale ca oricând. Începând din 1901 până în 1914, în *Annales de l'Institut Pasteur*, apar *Études biologiques sur la vieillesse* și *Études sur la flore intestinale*, fiecare în mai multe părți. În 1903, crează cuvântul *gerontologie* (Gr. *geron*, -ontos = bătrân, *logos* = știință). Cele două cărți publicate în domeniu: *Études sur la nature humaine. Essai de philosophie optimiste*, Masson, Paris, 1903, cu numeroase republicări posterioare și *La prolongation de la vie. Essais optimistes*, A. Maloine, Paris, 1907 (1-ère éd), 1914 (2-ème éd) se constituie ca sinteze integrative în gerontologie, unanim apreciate la vremea respectivă și ulterior constituind surse de dezvoltare și progres în cercetarea longevității. De altfel, ele au fost traduse și în limba engleză. Cea de a doua monografie, privire exhaustivă asupra senescenței vegetale, animale și umane, este structurată în nouă părți (*Études sur la vieillesse; La longévité dans la série animale; Études sur la mort naturelle - dans le monde végétal, le monde animal, dans l'espèce humaine; Faut-il tenter de prolonger la vie humaine; Les rudiments psychique de l'homme; Sur quelques points de l'histoire des sociétés animales; Pessimisme et optimisme; Goethe et Faust; Science et morale*) și oferă în plus și soluții practice anti-îmbătrânire. Cea mai importantă este aceea de anihilare, înlăturare și înlocuire a florei microbiene patogene intestinale cu cea saprofită, care se găsește din abundență în iaurt și laptele acru. Conexiunile stabilite de Mecnikov dintre apărarea organismului prin fagocitoză și imunitate cu mărirea longevității prin modificarea florei microbiene intestinale au deschis noi perspective în consolidarea sanogenezei organismului uman, în geronto-terapie și medicina anti-aging.

Prof. dr. Gh. Marinescu a cunoscut în detaliu creația științifică a lui I. I. Mecnikov, cu care de altfel a avut numeroase schimburi de idei și chiar controverse științifice, opera acestuia fiind și un izvor de inspirație pentru neurologul român. Exact la două luni după dispariția lui Mecnikov (15 iulie 1916), pe data de 15 septembrie 1916, prof. dr. Gh. Marinescu l-a elogiat pe marele savant în ședința publică a Academiei Române de atunci, începând astfel: *Cu moartea lui Metchnikoff dispăre una dintre cele mai de seamă personalități ale științei contemporane. Zoologia, biologia și filozofia biologică, serologia, precum și terapeutica au să deplângă moartea acestui profund gânditor în care se găseau întrunite atât de numeroase calități, acele ale observatorului sagace, ale tehnicianului abil, ale spiritului transcendent și ale savantului, care, prin ipotezele*

*sale îndrăznețe și geniale, se înalță cu mult deasupra celor mai mulți din contemporanii săi. După analiza genialelor descoperiri, teorii și experimente ale marelui dispărut, Gh. Marinescu dezvoltă contribuțiile savantului la mecanismele bătrâneții și morții, amintind și de polemica ce a existat între ei cu privire la acest subiect. Dar, ceea ce nu uită să amintească Gh. Marinescu în discursul său, este ajutorul și bunăvoința lui I. I. Mecinikov față de românii I. Cantacuzino și C. Levaditi: *Mecinikov are un alt drept la recunoștința noastră. A fost binevoitor cu compatrioții noștri care au lucrat la Institutul Pasteur, și distinșii mei colegi Cantacuzino și Levaditi au făcut o mare parte din studiile lor în laboratorul marelui dispărut* (S. Riga, D. Riga, Ascendența românească a unui laureat Nobel - Ilia Ilici Mecinikov, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 2007, sub tipar).*

Gheorghe Marinescu

Ca și I. I. Mecinikov, **acad. prof. dr. Gheorghe Marinescu** (1863-1938) are contribuții de mare anvergură, în nașterea, fundamentarea și promovarea geronto-geriatriei, pe lângă cele realizate în neurologie și neuroștiințe.

Prin pregătirea sa complexă, de cercetare (preclinică, experimentală) și medicală (clinică, neurologie), prin lupta și frământarea sa continuă pentru bine, progres și omenie, prin școala pe care a format-o, prin erudiție și marea sa putere de muncă, prof. dr. Gh. Marinescu a înscris priorități mondiale în știință și medicină, fiind unul dintre precursorii fundamentării biologiei pe chimia fizică, biochimie și biofizică, și unul dintre principalii întemeietori ai neuromorfologiei normale, patologice și experimentale, neurologiei anatomo-clinice și neurogeriatriei.

Contribuția prof. dr. Gh. Marinescu la dezvoltarea geronto-geriatriei este remarcabilă, și se referă la:

- anatomia creierului bătrân, histologia țesutului nervos în senescență, mecanisme (biologice, chimice) ce induc îmbătrânirea și involuția, posibilități de regenerare și transplantarea ganglionilor nervoși;
- neurogeriatrie, semiologia bătrânului, reflexul palmo-mentonier Marinescu-Radovici;
- geronto-profilaxia și gerontologia socială.

Primele 10 lucrări despre senescența sistemului nervos și posibilitățile de regenerare sunt comunicate și publicate la Paris:

- G. Marinesco, *Études sur l'évolution et l'involution de la cellule nerveuse*, *Revue Neurologique*, 1899;
- G. Marinesco, *L'évolution et l'involution de la cellule nerveuse*, *Revue Scientifique*, 1900;
- G. Marinesco, *Mécanisme de la sénilité et de la mort des cellules nerveuses*, *Académie des Sciences*, Paris, *communication* du 23 avril 1903;

- G. Marinesco, Études sur le mécanisme de la sénilité, *Revue Générale des Sciences pures et appliquées*, 30 décembre 1904;
- G. Marinesco, Recherches sur la régénérescence autogène, *Revue Neurologique*, 1905;
- G. Marinesco, Le mécanisme de la régénérescence nerveuse, *Revue Générale des Sciences pures et appliquées*, 28 février 1907;
- G. Marinesco, Le mécanisme de la régénérescence nerveuse. II-ème partie. Les transplantations nerveuses, *Revue Générale des Sciences pures et appliquées*, 15 mars 1907;
- G. Marinesco et M. H. Goldstein, Recherches sur la transplantation des ganglions nerveux, *Compte Rendus de l'Académie des Sciences*, 18 février 1907;
- G. Marinesco, I. Minea, Nouvelles recherches sur la transplantation des ganglions nerveux, *Compte Rendus de l'Académie des Sciences*, 25 février 1907;
- G. Marinesco, I. Minea, Changements morphologiques des cellules nerveuses survivant à la transplantation des ganglions nerveux, *Compte Rendus de l'Académie des Sciences*, 18 mars 1907.

În aceste lucrări, prof. dr. Gh. Marinescu examinează și descrie modificările histologice nervoase în senescență la nivel neuronal, neuroglial și tisular, analizează competent teoriile în domeniu și caută căi (teoretice și experimentale) de soluționare a regenerării nervoase. Ele vor constitui suportul cercetărilor personale incluse într-una din cele mai importante monografii asupra anatomiei microscopice - normală, patologică și experimentală, a morfogenezei și funcțiilor celulelor țesutului nervos, apărută în 1909, la Paris.

Tratatul în două volume - Dr. G. Marinesco, Professeur de Clinique des Maladies nerveuses à l'Université de Bucarest, La cellule nerveuse, Tome premier (90 figures, 520 pages), Tome second (162 figures, 628 pages), Octave Doin et Fils, Éditeurs, Paris, France, 1909, redactat și tipărit într-o prestigioasă editură franceză la începutul secolului trecut, a devenit rapid o carte de referință mondială - prima și cea mai completă monografie despre celula nervoasă, care își păstrează actualitatea și acum, peste 100 de ani.

De altfel, la mijlocul sec. XX, remarcabili oameni de știință indicau studierea acestei cărți ca obligatorie: Murray L. Barr, Profesor de anatomie microscopică, Universitatea din Ontario, Canada, în prestigioasa revistă *Science*, 1951, ...*Nu este permis nici unui cercetător actual din domeniul neuro-anatomiei să ignoreze această strălucită și meticuloasă lucrare (La Cellule nerveuse, n. n.) făcută în Europa mai bine de o jumătate de secol.*

Tratatul în 2 tomuri reprezintă volumele nr. 10 și 11 (*Les Fonctions nerveuses. La cellule*), dintr-un total de 18 volume ale *Bibliothèque de Physiologie* (Directeur: Dr. J.-P. Langlois, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Chef des Travaux physiologique à l'Académie de Médecine). Următoarele 5 volume, nr. 12-16, au fost scrise de W. Bechterew, Professeur de Psychiatrie à l'Université de Saint-Petersbourg, și anume *Les Fonctions nerveuses. Cerveau*,

Moelle, Cervelet. Bibliothèque de Physiologie a făcut parte dintre cele 40 de *Bibliothèques* (serii) ale grandiosului proiect francez *Encyclopédie Scientifique de langue française* (publicat sub coordonarea Dr. Toulouse) la Paris, în Franța, la începutul secolului XX.

Prefața (8 pagini) este scrisă de prof. dr. Santiago Ramon y Cajal, laureat al Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1906, împreună cu Camillo Golgi și începe cu următoarele fraze: *Mon honorable collègue et savant ami le P^r Marinesco, de Bucarest, m'a confié la tâche d'écrire quelques lignes pour servir de préface à son excellent livre. C'est avec plaisir que j'ai accepté cette mission, bien que son auteur n'ait nul besoin d'être présenté au public médical. Son activité infatigable, ses recherches heureuses dans le domaine difficile de l'histologie du système nerveux lui ont acquis une réputation et une autorité plus que suffisantes pour imposer à l'attention et aux éloges du monde savant un livre sorti de ses mains.*

Vol. 1 (*Cytologie normale*) cuprinde Introduction et historique și 14 capitole, iar vol. 2 (*Cytologie pathologique*) este structurat în Introduction și 19 capitole. Subiectele privind îmbătrânirea țesutului nervos sunt prezente pe tot parcursul monografiei sau sunt tratate separat în subcapitole și capitole:

- Ch. VII. C. *Granulations colorées*. 2. *Pigments jaunes, cristalloïdes* (pp. 283-316), 3. *Réseau spécial dans la région pigmentée de la cellule nerveuse* (pp. 316-328);
- Ch. X. *Involution et Sénescence* (pp. 404-411).

Impresionantă este gândirea prof. dr. Gh. Marinescu, precum și modul de abordare al subiectului și de concepere a cărții. În monografie, erudiția și talentul autorului, munca pasionată a cercetătorului și permanenta documentare se îmbină cu interpretarea dialectică duală (structură / funcție, normal / patologic, senescență-involuție / regenerare-plasticitate), capacitatea deosebită de analiză, remarcabila sa putere de sinteză și tratarea pertinentă, cu echilibru a teoriilor pro și contra.

Caracterizarea țesutului nervos în îmbătrânire este remarcabilă:

- neuroni: depopulare neuronală, scăderea volumului prin deshidratare, diminuarea substanței cromafine - corpusculilor Nissl (cromatoliza), acumularea pigmentului galben (de uzură, de vârstă, lipofuscina), senescența aparatului neurofibrilar, alterări ale membranei nucleare, divizarea și dispariția nucleolului;
- nevroglii: creșterea numărului (aglomerare) - reacții gliale (satelitoză, glioză);
- neuronofagia: *Le terme de neuronophagie que j'ai introduit dans la science, signifie un phénomène biologique en vertu duquel les cellules nerveuses sont détruites par phagocytose. En d'autres termes, la neuronophagie n'était dans ma pensée qu'une modalité de phagocytose; ...la notion de neuronophagie ...est une notion complexe et la première des conditions qui intervient dans sa production c'est la mort ou mieux la nécrose de la cellule nerveuse qui, par une sorte de*

chimiotaxie positive, appelle les phagocytes qui sont toujours des cellules mobiles et d'origine mesodermique; La neuronophagie devient une nécrophagie.

Considerațiile asupra pigmentului galben (lipofuscina) s-au confirmat în decursul timpului și sunt valabile și astăzi, peste 100 de ani:

- *Pour avoir une idée plus exacte de la nature et de la morphologie du pigment, il faut non pas recourir à une seule méthode, mais utiliser toutes les méthodes actuellement connues et parmi ces dernières ce sont la coloration au Sudan et la méthode de Cajal qui méritent une attention toute particulière (vol. 1, p. 284);*
- *Chez le vieillards et dans certains états pathologiques, la portion de la cellule occupée par le pigment est plus considérable que chez les sujets jeunes (vol. 1, p. 284);*
- *...il n'y a pas de granulations pigmentaires à l'intérieur du noyau (vol. 1, p. 285);*
- *...les facteurs qui influencent sa production; néanmoins, l'influence de l'âge est indiscutable (vol. 1, p. 287);*
- *...il existe un rapport étroit entre le type cellulaire, la quantité et la forme des granulations pigmentaires (vol. 1, p. 289);*
- *Il est certain que le pigment jaune s'élimine en partie de la cellule nerveuse. La coloration au Sudan m'a permis de constater des granulations colorées en jaune orange, non seulement dans l'adventice des petits vaisseaux de l'écorce cérébrale, mais aussi dans leur intérieur; ce qui tendrait à prouver que la quantité de pigment formé à l'intérieur de la cellule nerveuse est excessive, d'où la nécessité qu'il soit éliminé, tout au moins en partie (vol. 1, p. 294);*
- *En tout cas, la disparition progressive des éléments chromatophiles est suivie de l'apparition de pigment jaune (vol. 1, p. 299);*



Gheorghe Marinescu

- *Les facteurs qui déterminent l'apparition du pigment, et surtout du pigment jaune, sont nombreux: en voici les principaux:*

1. *L'âge...*;

2. *Les troubles nutritifs de la cellule, ...les intoxications lentes, ...;*

3. *La formation du pigment accompagne tous les états dégénératifs pathologiques* (vol. 1, pp. 300-302);

În perioada 1922-1924, publică 3 lucrări definitorii pentru explicarea proceselor de îmbătrânire: un studiu în *volumul dedicat lui S. Ramon y Cajal*, în 1922; o lucrare în *Annales d'Anatomie Pathologique* (Paris), 1924; și monografia G. Marinescu, *Problema bătrâneții și a morții naturale*, București, 1924. Aici, sunt avansate și argumentate 3 teorii revoluționare privind fenomenele și efectele derulării ontogenezei în ultimele sale etape:

- scăderea progresivă a oxidazelor odată cu înaintarea în vârstă și diminuarea oxidazelor din citoplasma neuronală în paralel cu acumularea pigmentului galben (de vârstă, lipofuscină);
- mecanismele chimico-coloidale ale producerii senescenței, modificările și alterările coloidale în neuronii bătrâni fiind comunicate încă din 1912;
- degradarea energiei vitale (prefigurarea creșterii entropiei) în îmbătrânire și moarte: *La sénescence et la mort correspondent à la dégradation de l'énergie vitale qui est fatale parce que la manière des êtres vivants est soumise à une loi générale qui gouverne l'énergie cosmique.*

Lucrarea: Gh. Marinescu, *Bătrânețe și reîntinerire*, Academia Română, Memoriile Secțiunii Științifice, Seria III, Tomul VI, Mem. 4, pp. 93-142, Cultura Națională, București, 1929 este structurată în 2 părți distincte:

- I. *Noi cercetări despre mecanismul bătrâneții* (pp. 93-116),

- II. *Reîntinerire* (pp. 116-142).

În prima parte, autorul prezintă o sinteză și discuție a cercetărilor lui Mecinikov, Ruzicka, Lumière, precum și a studiilor proprii (în special fermentii oxidativi - oxidazele), iar în a doua parte, sinteza lucrărilor lui Brown-Séguard, Ancel și Bouin, Steinach și Voronov.

Ulterior, la venerabila vârstă de 70 ani, publică alte 2 noi lucrări importante pentru gerontologie:

- Gh. Marinescu, Studii asupra mecanismului biochimic al bătrâneții și reîntineririi, *Bul. Soc. Rom. Neurol.*, 4(4): 172, 1933, și
- Gh. Marinescu, O. Sager, La force mitogénétique du sang par rapport à l'âge, *Bull. Soc. Roum. Neurol.*, 4(5): 372, 1933.

Reflexul Marinescu-Radovici (Reflexul palmo-mentonier) reprezintă o descoperire însemnată, unanim preluată în clinica de neuro-psiho-geriatrie. Descris inițial în sindroamele pseudobulbare, ca urmare a leziunii fasciculului geniculat (calea motorie piramidală), acest reflex patologic este prezent și la bătrâni și în demențele senile.

Savantul român prof. dr. Gh. Marinescu - eminent neurolog și neuropatolog al vremii sale, a fost un deschizător de drumuri în știința și medicina mondială, prin prioritățile pe care le-a înscris în neuroștiințe, geronto-neurologie și gerontologie.

Constantin I. Parhon

Acad. prof. dr. Constantin Ion Parhon (1874-1969) a fost o somitate a științei și medicinei românești și mondiale. Crearea și dezvoltarea în România a endocrinologiei (endocrino-psihiatriei, endocrino-geriatriei), a bio-gerontologiei, geriatriei și medicinei anti-îmbătrânire, cât și a psihiatriei sunt indisolubil legate de personalitatea savantului C. I. Parhon. Cultura medicală vastă, genialitatea sa, gândirea vizionară și sistemică, interdisciplinară și integrativă și calitățile sale excepționale de cercetător au fost „instrumentele sale creatoare”, prin care a înscris priorități majore în endocrinologia și geronto-geriatria mondială.

Prof. dr. C. I. Parhon - eminent și neobosit cercetător, inegalabil șef de școală și un Om adevărat (caracterizare a elevului său - dr. Dumitru Postelnicu, 1969), a cărui bunătate va rămâne proverbială (acad. prof. dr. Arthur Kreindler) a fost un deschizător de drumuri, sprijinind fără rezerve specialiști pasionați și înzestrați. Astfel, a încurajat și susținut cu generozitate formarea a 2 noi școli: Școala românească de gerontologie-geriatrie - prof. dr. Ana Aslan și Școala românească de terapie anti-îmbătrânire - prof. dr. Simion Oeriu.

Viziunea biologică generală, sistemică și integratoare a lui C. I. Parhon este redată în conceptul de *Biologia vârstelor - Ilikibiologia* - Parhon, C. I., *La ilikiobiologia: sus problemas, sus metodes, sus relaciones con la endocrinologia, Revista Medica de Barcelona*, Enero, 1925. A demonstrat în practică adevărul că gerontologia și geriatria sunt *discipline de sinteză și științe de graniță* - selecție de argumentare clinică:

- triplul declin, involuție în îmbătrânire - biológico-somatic, glande endocrine, funcții psihice;
- apariția în unele tulburări endocrine a senescenței accelerate și patologiei psihiatrice;
- accelerarea îmbătrânirii după menopauză și andropauză;
- decelerarea și tratarea îmbătrânirii prin bioterapii endocrine;
- diferențierea în îmbătrânire normală (senescență) și patologică (senilitate);
- asocierea îmbătrânirii patologice a creierului cu demența senilă sau vasculară;
- agravarea îmbătrânirii prin polipatologia vârstnicului.

Jaloanele Parhon, prin care au fost create și fundamentate gerontologia și geriatria românească, sunt relevate prin monografiile și tratatele publicate:

- 1909 - Parhon, C. I., Golstein, M., *Les sécrétions internes - pathologie et physiologie*, A. Maloine, Paris, 1909;



Constantin I. Parhon

- * este primul tratat de endocrinologie din lume, și de asemenea include și analiza interrelațiilor: sistem nervos - sistem endocrin - procesele de îmbătrânire;
- 1925 - Parhon, C. I., *Bătrânețea. Senilitatea, psihozele vârstei de involuție, demența senilă, demența arteriosclerotică* (74 pagini), Institutul de Arte Grafice „Viața Românească”, Iași, 1925;
- 1927 - Parhon, C. I., *Sur le traitement de la vieillesse* (474 pagini), L'année médicale pratique, Paris, 1927;
- 1933 - Gh. Marinescu și C. I. Parhon au organizat cel de *Al 21-lea Congres al Societății române de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie*, Sibiu, 1933 - care de fapt și de drept a fost Primul Congres național de gerontologie și geriatrie;
 - * Tema interdisciplinară - experimentală, preclinică și clinică - a congresului a fost *Bătrânețea*; s-au prezentat 7 rapoarte (menționate în continuare) și 11 lucrări: Marinescu, Gh., *Studii asupra mecanismului histobiochimic al îmbătrânirii și reîntineririi*, Parhon, C. I., *Psihiatria bătrâneții*, Minea, I., *Neurologia senilității*, Preda, G., *Bătrânețea din punct de vedere psihologic*, Ornstein, I., *Biochimia bătrâneții*, Kotzowski, D., *Studii experimentale ale bătrâneții*;
- 1948 - Parhon, C. I., *Bătrânețea și tratamentul ei. Problema reîntineririi* (203 pagini, 136 referințe bibliografice, rezumat în 4 limbi: engleză, germană, franceză și rusă), Ed. de stat pentru literatură medicală, București, 1948;
 - * ulterior au apărut o ediție rusă și alta maghiară;
- 1955 - Parhon, C. I., *Biologia vârstelor. Cercetări clinice și experimentale* (26 capitole, 451 pagini, 189 referințe) Ed. Academiei Române, București, 1955;

- * tratatul prezintă contribuția personală în domeniu și cercetările efectuate sub coordonarea sa în 2 Institute din București: Institutul de Endocrinologie și Institutul de Geriatrie;
- 1966 - *Bibliographie des travaux du professeur C. I. Parhon*, pp. 9-63, *Études sur la biologie des âges*, pp. 35-37, în: *Omagiu lui C. I. Parhon, Președinte de onoare al Academiei Române cu prilejul împlinirii a 90 de ani*, Ed. Academiei Române, București, 1966;
- * la capitolul menționat sunt înscrise 57 lucrări de bio-gerontologie, geriatrie, geronto-endocrinologie, geronto-psihiatrie și medicină anti-îmbătrânire ale lui C. I. Parhon.

Temele abordate și contribuțiile valoroase înscrise - prin lucrări publicate în revistele de specialitate, au devenit în prezent domenii deosebit de actuale în medicina modernă (exemplificări; lucrările de terapie anti-îmbătrânire sunt prezentate în capitolul următor, la medicina anti-aging - C. I. Parhon):

- bio-gerontologie:
 - rolul calciului în biologia vârstelor (1923);
 - metabolismul mineral și probele hepatice la bătrâni (1950);
 - proteinele, ionii și fosfataza la bătrâni (1951);
 - serumalbumine și serumglobuline - variațiile cu vârsta (1952);
 - variațiile volumului lichidelor extracelulare la bătrâni (1954);
 - variațiile proteinemiei, lecitinemiei și raportului lipide / colesterol, în raport cu vârsta (1933);
 - raportul dintre lipidemie și durata vieții (1949);
 - colesterolemia la bătrâni și unele afecțiuni endocrine (1951).
- geriatrie și geronto-endocrinologie:
 - viteza de sedimentare a hematiilor în raport cu vârsta (1950);
 - mielograma la bătrâni (1950);
 - aparatul cardiovascular la bătrâni (1951);
 - bătrânețea experimentală prin insuficiență mono- și biglandulară (1950);
 - îmbătrânirea experimentală prin insuficiență uni- și pluriglandulară (1955);
 - insuficiența timo-splenică asupra duratei vieții (1950);
 - îmbătrânirea în raport cu constituția endocrină (1950);
 - sindroame hipertiroidiene la bătrâni (1952);
 - funcția tiroidiană la bătrâni (1956);
 - epifiza umană în raport cu vârsta (1957).
- geronto-psihiatrie:
 - atenția la bătrâni (studii clinice, experimentale, terapeutice), (1952, 1955);
 - memoria la bătrâni (1955);
 - personalitatea în raport cu funcțiile endocrine (1955);
 - tulburări psihonevrotice la bătrâni (1955);
 - manifestări psihopatologice la bătrâni (1955).

Viața și opera, gândirea și creația, personalitatea și venerabilitatea sa (a trăit 95 de ani) constituie adevărate „trepte” în progresul și știința mondială și românească, unde numele, omul și școala C. I. Parhon reprezintă pentru totdeauna o referință vie, un reper și un exemplu.

Ana Aslan

Acad. prof. dr. Ana Aslan (1897-1988) s-a născut la 1 ianuarie 1897, la Brăila, ca mezină soților Sofia și Mărgărit Aslan. Se pare că Ana a moștenit mai mult din firea mamei, o bucovineancă frumoasă și instruită, cu vreo 20 ani mai tânără decât soțul ei. Ea s-a împăcat greu cu gândul că Ana era decisă să devină doctor, considerând că medicina este nepotrivită pentru o fată. Neînduplecarea mamei cedează atunci când Ana trece direct la greva foamei. Dar Ana Aslan putea fi la fel de bine și pilot. La 16 ani visa să piloteze avioane, și chiar zboară cu un mic aparat, tip Bristol-Coandă. Dar era rânduit ca Ana Aslan să facă înconjurul lumii grație unei cariere desăvârșite ca inventator, medic și cercetător.

Ana Aslan a urmat cursurile Facultății de Medicină din București între 1915 și 1922. În 1921, la concursul de internat, prof. dr. Daniel Danielopolu (1884-1955) o remarcă pe tânăra studentă Ana Aslan, moment care a inițiat formarea ei ulterioară. Astfel, dr. Ana Aslan își începe pregătirea științifică și medicală alături de prof. dr. D. Danielopolu, șeful Clinicii I medicală de la Facultatea de Medicină din București, unde devine preparator (1922-1924), asistent (1924-1936) și șef de lucrări (1936-1946). În 1924, la 27 ani, tot sub îndrumarea prof. dr. Daniel Danielopolu își susține Teza de doctorat *Cercetări asupra inervației vasomotorie la om*. Cunoașterea limbii franceze și germane îi oferă posibilitatea studierii cu ușurință a literaturii medicale, mai ales că în perioada interbelică, cultura franceză și cea germană au influențat puternic dezvoltarea învățământului medical românesc. Spirit tânăr și entuziast, în 1923, dr. Ana Aslan devine membru fondator al *Societății Spitalelor din București*, iar în 1928, de asemenea, membru fondator al *Societății de Fiziologie Neurovegetativă*. În 1936, este aleasă membru titular al Academiei de Medicină din România (instituție întemeiată de prof. dr. D. Danielopolu, personalitate marcantă a medicinei românești, care în 1938 este ales membru de onoare al Academiei Române).

În 1946 este numită profesor de medicină internă la Clinica I medicală a Facultății de Medicină din Timișoara, instituție nou înființată, unde profesează între anii 1946-1949. Aici, îl cunoaște pe dr. Pius Brânzei, chirurg, ce utiliza cu succes novocaina în tratamentul plăgilor postoperatorii. Este perioada în care investighează novocaina, aprofundează lucrările lui Gh. Marinescu, C. I. Parhon, J. M. Charcot, M. Bürger și este atrasă de viziunea terapeutic-constructivă a lui C. I. Parhon asupra bătrâneții. Apare prima cercetare a lui A. Aslan asupra efectelor novocainei: *Acțiunea novocainei injectată în venă la om asupra ritmului respirator*, în colaborare cu S. Rosenzweig, publicată în *Bull. Acad. Méd. Roum.*

(Bucarest), 7: 891-900, 1946. Aplică novocaina intraarterial în cazurile de embolii, apoi în tratamentul bolnavilor cu artroze și cu tendință la anchiloză, unde observă pe lângă recuperarea locală și îmbunătățirea marcată a tonusului general, somnului și a stării psihice. Astfel, intuiește existența mecanismelor de acțiune și efectelor generale (eutrofice) și centrale (pe sistemul nervos) ale novocainei, în afară de cele locale, deja cunoscute.

În deplasările ei la București, expune cercetările și rezultatele tratamentului cu novocaină prof. dr. D. Danielopolu, ce o îndeamnă să le comunice și publice imediat și, de asemenea, prof. dr. C. I. Parhon, care fiind astfel convins de efectele anti-senescență ale novocainei îi propune conducerea Secției de cercetări experimentale din Institutul său de Endocrinologie, în vederea continuării acestor studii. Astfel, prof. dr. Ana Aslan devine șef de secție în acest institut, în perioada 1949-1958, unde colaborarea cu C. I. Parhon a fost benefică și excelentă: *Parhon a fost pentru mine suportul moral și în mare măsură lui îi datorez tăria de a continua cercetările* - își amintea Ana Aslan. Astfel, începe istoria unei legende - Ana Aslan și a unei terapii miraculoase - tratamentul anti-aging cu Gerovital H₃[®] și Aslavital[®].

Din 1958 devine director al Institutului de Geriatrie (extins în 1974 ca Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie) până la moartea sa în 1988. Beneficiind de un colectiv de excepție și entuziast - dr. C. David, dr. Al. Vrăbiescu, dr. Al. Chira cu echipele lor - are posibilitatea de a impune gerontogeriatria românească în știința internațională și a transforma institutul într-o unitate de referință, cunoscută în lumea întreagă. Trebuie reamintit că formarea și experiența acumulată în domeniul medicinei interne și fiziologiei (alături de D. Danielopolu), cât și în cel al endocrinologiei (alături de C. I. Parhon), i-au permis o abordare originală și novatoare, holistică și integrativă a îmbătrânirii și bătrâneții. În plus, pregătirea de bază (inițială) în medicina internă și numai apoi în geronto-geriatrie (ceea ce dr. Ana Aslan a realizat cu 50 de ani în urmă), obligație introdusă de abia la nivelul anilor 2000 în SUA și UE, reprezintă cerința obligatorie în formarea unui medic geronto-geriatru, în contextul politicilor actuale ale sistemelor de sănătate și a celor de educație medicală continuă.

Cercetările asupra novocainei, inițiate la Timișoara sunt continuate și dezvoltate în București la Institutul de Endocrinologie și la Institutul de Geriatrie, în paralel cu investigarea mecanismelor de acțiune și efectelor altor substanțe biotrofice, printre care APAB - acidul para-aminobenzoic (vitamina H'). Într-unul dintre studii (de lungă durată - 3 ani) inițiat în 1951, a administrat novocaină 2% i. m. unui lot de 25 pacienți. La început, în timpul și la sfârșitul tratamentului s-au făcut examinări clinice și teste de laborator. S-au obiectivat diminuarea aspectelor patologice, ameliorarea funcțiilor neuro-psihice, a potențialului biologic și apariția constantă a unor semne de revitalizare și regenerare:



Ana Aslan

- psihic: îmbunătățire a atenției și memoriei, a percepției vizuale, auditive și olfactive, îndreptare a echilibrului psihic și neurovegetativ, scădere a stării depresive;
- nervos: reducere a patologiei aterosclerotice și pseudobulbare, diminuare a rigidității extrapiramidale, cu ameliorarea echilibrului și coordonării la pacienții cu boala Parkinson;
- cardiac: normalizarea tensiunii arteriale;
- muscular, osteo-articular: creșterea tonusului muscular și a mobilității articulațiilor;
- piele și fanere: îmbunătățire a troficității pielii și unghiilor, repigmentare și creștere a părului.

Datorită valorii lor, rezultatele au fost:

- evidențiate de C. I. Parhon în cartea sa *Biologia vârstelor. Cercetări clinice și experimentale*, Ed. Academiei Române, București, 1955, la *Capitolul XVI-Tratamentul profilactic și preventiv al fenomenelor de îmbătrânire. D. Acțiunea novocainei în procesele îmbătrânirii*, pp. 409-425; și
- publicate, C. I. Parhon, A. Aslan, *Novocaina ca factor eutrofic și de întinerire*, Ed. Academiei Române, București, 1955.

Aplicarea practică a concluziilor tratamentelor cu substanțe biotrofice și colaborarea cu o distinsă farmacistă - **farm. dr. Elena Polovrăgeanu** au permis apariția primului medicament din lume, eficace în profilaxia îmbătrânirii și tratamentul bătrâneții: **Gerovital H₃[®]**, brevetat în România. Medicamentul are la bază novocaina (clorhidratul de procaină), procaina fiind esterul dietaminoetanolului (un amino alcool) cu acidul para-aminobenzoic. Primele rezultate, comunicate la Congresele de Gerontologie de la Karlsruhe, Germania și Basel, Elveția, și publicate în străinătate, au fost în limba germană, în anul 1956:

- A. Aslan, Novocain als eutrophischer Faktor und die Möglichkeit einer Verlängerung der Lebensdauer, *Therapeutische Umschau*, 9: 165-172, 1956;
- A. Aslan, Eine neue Methode zur Prophylaxe und Behandlung des Alterns mit Novocain-Stoff H_3 - eutrophische und verjüngende Wirkung, *Therapiewoche*, 7: 14-22, 1956.

În perioada 1960-1970, prof. dr. Ana Aslan și colaboratorii crează un nou medicament - **Aslavital**[®], de asemenea patentat, înregistrat (ca medicament și marcă) și fabricat în România, având în compoziție procaină hidroclorid, un factor activator și un factor antiaterogen. Aslavital[®]-ul, fiind un trofic general și neuronal, care întârzie procesele de senescență, este indicat în profilaxia și tratamentul bătrâneții, și ca medicație adjuvantă în bolile degenerative favorizate de vârsta înaintată.

Aceste 2 medicamente - *Gerovital H_3* [®] și *Aslavital*[®] au fost ulterior diversificate din punct de vedere farmaceutic și al căilor de administrare: cale orală (drajeuri), cale injectabilă (intramuscular, intravenos, intraarterial, periarterial) și aplicație externă (cremă și șampon).

În decursul timpului, rezultatele au fost comunicate și publicate în țară, din 1955 (v. capitolul: Instituționalizare - 1952: Ana Aslan și INGG - Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie) și în străinătate, începând din 1956.

Astfel, Ana Aslan a participat la numeroase conferințe, simpozioane și congrese internaționale:

- *Congresses of the International Association of Gerontology (IAG)*, denumite inițial *International Congresses of Gerontology (ICG)*: 4th ICG, Venice, IT, 1957 - 1 lucrare; 5th ICG, San Francisco, CA, USA, 1960 - 1 lucrare; 6th ICG, Copenhagen, DK, 1963 - 2 lucrări; 7th ICG, Vienna, AT, 1966 - 2 lucrări; 8th ICG, Washington, DC, USA, 1969 - 2 lucrări; 9th ICG, Kiev, USSR, 1972 - 8 lucrări; 10th ICG, Jerusalem, Israel, 1975 - 3 lucrări; 11th ICG, Tokyo, JP, 1978 - 1 lucrare;
- *International Conferences of Hungarian Gerontologists*, Budapest, HU, 1962 - 7 lucrări, 1965 - 5 lucrări;
- *Symposium on Theoretical Aspects of Aging*, Miami, FL, USA, 1974;
- *Eur. Symp. Basic Res. Gerontol. (ES BRG)*: 4th ES BRG, Varberg, Sweden, 1973; 6th ES BRG, Weimar, Germany, 1976; 3rd Exp. Gerontol. Symp., Vienna, Austria, 1978;
- *European Congresses of Clinical Gerontology (EC CG)*: 4th EC CG, San Remo, Italy, 1965; 5th EC CG, Bruxelles, Belgium, 1968; 8th EC CG, Neptun, Romania, 1977; 9th EC CG, Grenoble, France, 1980.

Cercetările și rezultatele terapeutice cu *Gerovital H_3* [®] și apoi *Aslavital*[®], precum și alte subiecte de geronto-geriatrie (experimentală, clinică și socială) au fost publicate în diverse reviste de specialitate din întreaga lume, în limbile germană, franceză, italiană, spaniolă, rusă și engleză:

- *Therapeutische Umschau, Therapiewoche, Schw. Med. Wochenschr., München. Med. Wochenschr., Medizin. Klinik, Prakt. Arzt, Arzneimittelforschung, Zeitschr. Ges. Inn. Med., Int. Zeitschr. Prophylakt. Med. Sozialhygiene, Prophylaxe, Prophylaxe und Therapie, Physikalische Medizin und Rehabilitation;*
- *Revue Française de Gérontologie;*
- *Minerva Medica* (Torino), *Giornale di Gerontologia* (Firenze, Torino), *Folia Medica* (Napoli);
- *Sovietskaia Medizina;*
- *Gerontologia* (Basel), *Gerontologia Clinica, Acta Gerontologica, Consultants Bureau* (New York, NY), *Journal of Gerontology.*

Aprofundarea globală a geronto-geriatriei, de la cercetări experimentale la clinică, de la studierea în decursul timpului a vastei documentații despre îmbătrânire și bătrânețe până la crearea de mijloace terapeutice eficiente de revitalizare și decelerare a senescentei, de la discuțiile cu dascălii, mentorii și colaboratorii până la sintezele personale, toate acestea i-au permis Anei Aslan elaborarea cu transpunerea în practică a *conceptului holistic de gerontoprofilaxie* și a *celui integrativ de bătrânețe sănătoasă, activă și utilă*, sinteze integrative dezvoltate și perfecționate ulterior.

Conceptul de gerontoprofilaxie Aslan l-a prezentat pentru prima dată la Conferința Internațională de Gerontologie de la Merano, Italia, în 1956, fiind denumit de atunci *Decalogul Anei Aslan* și redenumit ulterior de dr. M. Dumitru *Cele 10 porunci ale Anei Aslan*. Decalogul cuprinde *Tratamentul eu-biotrofic și anti-îmbătrânire cu Gerovital H₃[®]* (Comandamentul nr. 10), alături de alte 9 imperative sanogenetice. Acestea, ce alcătuiesc *conceptul de bătrânețe sănătoasă, activă și utilă*, sunt:

1. *Hrana - secretul pentru extinderea vieții;*
2. *Mișcarea (activitatea) fizică;*
3. *Antrenamentul pentru bătrânețe;*
4. *Vârsta critică (vârsta 40-65 ani);*
5. *Arta și forța de a avea emoții pozitive;*
6. *Prevenirea bolilor cronice și învățarea de a trăi cu ele;*
7. *Examinarea pregeriatrică și geriatică;*
8. *Longevitatea - familia și sanogeneza;*
9. *Timpul liber la bătrânețe.*

Una din realizările practice (medicale) ale conceptului a fost crearea *Universității Vârstei a Treia*, inaugurată în orașul Roman din Moldova la 3 octombrie 1986, al cărei motto era aforismul lui Miron Costin (1633-1691), un mare umanist și cronicar al timpului său: *Nici trecerea timpului nu este mai plăcută și frumoasă decât cititul*. Inspirată de prima instituție de acest fel - Universitatea Persoanelor în Vârstă, creată la Toulouse, Franța de prof. Vallas, ea și-a desfășurat activitatea sub patronajul Societății Culturale și Științifice „Miron Costin” și a

Institutului Național de Gerontologie și Geriatrie. Rector fiind prof. dr. Ana Aslan, universitatea a avut 4 facultăți: Științe social-politice, Științe umaniste, Geronto-geriatrie, Terapie ocupațională și hobby-uri. Prelegerile, având ca obiectiv activarea biologică, neuropsihică și socială (ființa umană fiind o entitate bio-psiho-socială) a persoanelor în vârstă, acopereau o paletă largă de domenii și preocupări, de la cursul de biologie a îmbătrânirii până la cel remarcabil de axiologie. Cunoașterea și conștientizarea valorilor umane în general și a celor morale în special constituie un factor determinant, activ și dinamic în structurarea motivației și personalității persoanelor de vârsta a treia și a patra.

Timp de 36 ani (1952-1988), acad. prof. dr. Ana Aslan, alături de colaboratori și școala pe care a format-o, a creat priorități mondiale, a înscris contribuții de excelență, a introdus, susținut și dezvoltat concepte noi în știință și biomedicină, impunând geronto-geriatria românească în întreaga lume. În sinteză, acestea sunt reprezentate de:

1. *Conceptul unitar tridimensional al geronto-geriatriei (experimentală-medicală-socială)*. Fundamentat în practică, el a însemnat nașterea la mijlocul secolului trecut în România a geronto-geriatriei științifice, prin înființarea la 22 ianuarie 1952 a primului institut de geriatrie din lume. Dintr-un început, geronto-geriatria, institutul, cercetarea și aplicarea ei medicală au fost orientate și dezvoltate tridimensional (biologic-clinic-social). Instituționalizarea conceptului a transformat Institutul de Geriatrie (ulterior INGG - *Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie*) într-o unitate etalon, modelul românesc fiind preluat rapid pe plan internațional de numeroase țări.
2. *Conceptul global al dispensarizării vârstnicilor la nivelul întregii țări*, acesta semnificând extinderea și aplicarea practică în teritoriu a strategiilor și noțiunilor moderne de geronto-geriatrie. Materializarea conceptului a constat în organizarea și funcționarea unei *rețele medicale naționale de profilaxie a îmbătrânirii, cât și de terapie a bătrâneții și patologiei asociate*. Exemplul românesc, a fost aplicat ulterior în diferite țări de multe rețele și sisteme de asistență și îngrijire a sănătății populației.
3. *Conceptul holistic de gerontoprofilaxie activă*. Având în vedere că bătrânețea începe încă din tinerețe, necesitatea paradigmei nu intră în discuție, ci aplicarea ei instituționalizată și eficace. Conceptul este centrat pe medicația eu-biotrofică, regenerativă, pro-vitalitate și pro-longevitate, care interferează și decelerează eficient mecanismele și efectele îmbătrânirii. Exponentul și rezultatul practic al acestei gândiri este medicația românească - *Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®] - ce are ca obiectiv activarea terapeutică, biologică și psiho-nervoasă a organismului uman, profilaxia și tratamentul îmbătrânirii. Important de menționat este că apariția celor două medicamente românești a determinat explozia concurențială a produselor geronto-geriatrie în întreaga lume.

4. *Conceptul integrativ de bătrânețe sănătoasă, activă și utilă*, materializat prin *Decalogul Anei Aslan*. El reprezintă cele 10 direcții strategice de realizare a stării de bine (Wellness) și a calității vieții la vârsta a treia și a patra.

Cele 4 concepte au fost vizionare și definitorii în orientarea, organizarea, funcționarea și progresul geronto-geriatriei mondiale. În fapt, modelul românesc - datorită valorii și eficienței lui - a fost rapid preluat și dezvoltat de toate statele avansate, organizațiile guvernamentale, neguvernamentale și internaționale, a impulsionat și accelerat evoluția acestei științe și crearea de instituții, unități, programe, rețele naționale și internaționale în domeniu.

Prezentăm o sinteză a acestora la început de mileniu, unificate în *Resursele Programului Global al Îmbătrânirii* - selecție:

- *Intergovernmental Organizations and Networks:*
 - *UN (United Nations), Divisions for Social Policy and Development, UN Programme on Ageing, New York NY, USA;*
 - *UN, NGO (Non-Governmental Organizations) Committee on Ageing, New York, NY, USA and Vienna, AT;*
 - *WHO (World Health Organization), International Intergovernmental or Related Organizations and Programs, Ageing and Life Course Programme, Geneva, CH;*
 - *GINA (Geneva International Network on Ageing), Geneva, CH;*
- *Regional Intergovernmental Organizations:*
 - *Pan American Health Organization, Aging and Health Unit, Washington, DC, USA;*
 - *Eurolink Age, London, UK;*
- *Non-Governmental Organizations and Networks;*
 - *IFA (International Federation on Ageing), Québec, CA;*
 - *FLAPA (Fédération Internationale des Associations des Personnes Agées), Paris, FR;*
 - *GAA (Global Action on Aging), New York, NY, USA;*
 - *HAI (HelpAge International), London, UK;*
 - *EURAG (European Federation of the Elderly), Graz, AT;*
 - *AIFA (Association Internationale Francophone des Aînés), Québec, CA;*
 - *AARP (American Association of Retired Persons), Washington, DC, USA;*
 - *AIUTA (Association Internationale des Universités du Troisième Age), Paris, FR;*
 - *IPRA (International Project on Rural Ageing), WVU (West Virginia University) Center on Ageing, Morgantown, WV, USA;*

În 1974, prof. dr. Ana Aslan devine membru titular al Academiei Române. Personalitate de vârf a științei și medicinei românești, a fost aleasă în numeroase organizații, asociații, societăți științifice și academii, atât naționale cât și internaționale - selecție:

- *Executive Board of the International Association of Gerontology*, din 1957;
- *Scientific Board of the Research Society of Food and Vital Substances*, Germany, din 1957;
- *Scientific Board of the World Union of Prophylactic Medicine and Social Hygiene*, Austria, din 1959; *Chairman* 1969-1973;
- *American Society of Gerontology*, din 1965;
- *New York Academy of Sciences*, USA, din 1968;
- *International Center of Social Gerontology*, France, din 1969;
- *Brasilian Academy of Human Sciences*, Brasil, din 1975;
- *Academia Tiberina*, Italy, 1976;
- *Gerontological Society*, Est Germany, 1977;
- *Associazione Nazionale Italiana Medici e Operatori Geriatri*, Italy, 1977;
- *Gerontological Societies Confederation of Latin Countries*, Spain, 1977;
- *Academia Rumena di Roma*, Italy, 1977;
- *American Academy of Medical Preventics*, USA, 1978.

În decursul timpului, acad. prof. dr. Ana Aslan a primit pentru contribuția sa de excelență în știință și medicină, numeroase distincții naționale și internaționale - selecție:

- *Commander of the Order „Merito della Repubblica”*, Italy, 1969;
- *Commemorative Gold Mental*, Nicaragua, 1971;
- *Cross of Merit, first class Order of Merit*, Germany, 1971;
- *Hero of Socialist Labor*, Romania, 1971;
- *Augusto Pinaud Medal of the Red Cross*, Venezuela, 1972;
- *Cavalier de la Nouvelle Europe, Prize Oscar*, Italy, 1973;
- *Knight of the Order Les Palmes Académiques*, France, 1974;
- *International Prize Eva*, Italy, 1974;
- *Commander of the Order De Orange Nassau*, Holland, 1975;
- *L'Ordre du Mérite, Grande Officier*, Senegal, 1976;
- *Dag Hamarskjoeld International Prize*, Italy, 1977;
- *Dama di Collare del Santo Graal*, Nice, 1978;
- *Honorary Foreign Citizen and Honorary Professor of Sciences*, Manila, Philippines, 1978;
- *President and Honorary Guest of the Symposium Ageing Comes of Age*, Philippines Academy, Philippines Association of Gerontology and Geriatrics, 1978;
- *Officer of the Order Merito della Repubblica Italiana*, Italy, 1979;
- *La Medaille et le Prix Leon Bernard*, La 35ème Assemblée Mondiale de la Santé, Geneva, Switzerland, 1982.

Ana Aslan s-a stins din viață la București, la venerabila vârstă de 91 ani, noaptea, la începutul zilei de 20 mai 1988, după o grea suferință, operată de cancer de colon, complicat postoperator cu o infecție cu piocianic.

Personalitatea, viața, opera și descoperirile acad. prof. dr. Ana Aslan - România au avut un impact imens în medicina și știința mondială, în industria anti-aging și societatea internațională. Numele Aslan a semnat și s-a identificat cu Gerovital H₃[®], iar cuplul Aslan - Gerovital H₃[®] a reprezentat deopotrivă referință și simbol al României, al geniului românesc pe toate meridianele globului. Timp de o jumătate de secol, la sfârșitul mileniului trecut, legenda vie Aslan - Gerovital H₃[®] a promovat prestigiul, performanța și imaginea României în întreaga lume.

Având în vedere rolul esențial al acad. prof. dr. Ana Aslan - România în gerontologia și geriatria mondială și deoarece medicamentul geriatric Gerovital H₃[®] - prof. dr. Ana Aslan este primul medicament anti-aging din lume, utilizat cu succes și pe scară largă în prevenirea îmbătrânirii, contribuția sa de excelență în domeniu este evidențiată și în următorul capitol: *Medicina anti-îmbătrânire (anti-aging) și științele longevității*, într-un subcapitol exclusiv: *Ana Aslan - geronto-geriatria, medicina bio-trofică și anti-aging: Gerovital H₃[®] și Aslavital[®]*.

Simion Oeriu

Prof. dr. doc. Simion Oeriu (1902-1976), membru corespondent al Academiei Române a înscris o pagină memorabilă în geronto-geriatria românească și internațională, orientată în direcția terapeutică anti-îmbătrânire (profilaxie) și curativă-recuperare la bătrân și bătrânul bolnav.

Faptul că un biochimist român a realizat un important progres științific în gerontologia și geriatria mondială, descoperind și fundamentând o linie terapeutică nouă și inventând o medicație originală anti-aging, se datorează următoarelor:

- solida sa pregătire universitară, la Facultatea de Științe din Viena, susținerea la numai 28 ani (1930) a Doctoratului în științe chimice, bun cunoscător a 4 limbi străine: germană, engleză, rusă, franceză, profesor și șeful Catedrei de Biochimie la Institutul de Medicină și Farmacie din București, autor a 3 Tratat de Biochimie (ultimul fiind: S. Oeriu, *Biochimie Medicală* (17 capitole, 812 pagini), Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1974) și Director al Centrului de Chimioterapie, Institutul de Biochimie al Academiei Române;
- cunoașterea aprofundată a biochimiei medicale, pe care a extins-o integrativ la regnul animal și vegetal, dublată de o gândire profund novatoare și capacitate vizionară în cercetarea fenomenelor bio-medicale au condus la sinteze originale prin care a identificat procese generale comune în domenii, științe și regnuri diferite;
- pasiunea și experiența deosebită în cercetarea biologică, biochimică, medicală și terapeutică a fost susținută permanent printr-o gândire complementară - corectarea dezechilibrelor biochimice etio-patogenice printr-o terapie specifică, metabolică, ortomoleculară și de asemenea de logică dialectică - opunerea la procesele de uzură, devitalizare și îmbătrânire a proceselor de biostimulare, revitalizare, regenerare și anti-aging;

- colaborarea de excepție cu fiul său Ion Oeriu - de asemenea și el Doctor în științe chimice, formând „Echipa Oeriu”, dr. chim. Ion Oeriu sintetizând substanțele potențial terapeutice, care în urma experimentelor farmacologice erau selecționate cele mai active și lipsite de toxicitate;
- cu o capacitate organizatorică deosebită, cu o largă deschidere în știință, în spiritul promovării valorilor tinere și colaborării multicentrice, pluridisciplinare și interdomenii, a creat în București o adevărată Școală Oeriu în gerontogeriatrică și terapia anti-aging: a condus zeci de Lucrări de licență și Teze de doctorat, a realizat sute de lucrări științifice, prezentate sau publicate în țară și mai ales în străinătate, în numeroase țări: Elveția, Germania, Anglia, Italia, Franța, URSS, SUA etc., a efectuat sute de colaborări și teme de cercetare în domeniu.

În sinteză, *reperele Oeriu* în știința și medicina mondială (echipa Oeriu, școala Oeriu și clasa substanțelor donatoare de grupări –SH bioactive) sunt (selecție):

- Oeriu, S., Biochemical aspects of ageing processes in the central nervous system, *Chemotherapy*, 5(5-6): 9-361, 1962;
- Oeriu, S., Tănase, I., Biochemical aspects of aging. II. The aminoacids in the biochemical mechanisms of aging rate of processes in man, pp. 273-288, in: N. W. Shock (ed.), *Biological Aspects of Aging*, Columbia Univ. Press, New York, NY, 1962;
- Oeriu, S., Proteins in development and senescence, pp. 23-85, in: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1964;
- * este esențial să evidențiem că prof. dr. N. W. Shock și prof. dr. B. L. Strehler sunt personalitățile de marcă din SUA care au fondat și dezvoltat gerontologia americană în anii '50 - '80;
- Oeriu, S., Oeriu, I., *The Monography of Folcisteina U[®]* (original product of prof. dr. S. Oeriu), 31 pp., Industrial Central of Drugs, Bucharest, Romania, 1972;
- Oeriu, S., Oeriu, I., *Grupările tiolice și rolul lor în biologie*, Ed. Academiei, București, 1977 (cuprins și rezumat în lb. engleză);
- Ministerul Sănătății (România), *Produse farmaceutice folosite în practica medicală. Folcisteina U[®]* (Prof. dr. S. Oeriu), p. 197, Ed. Medicală, București, 1982.

În relație etiologie-patogenie, a caracterizat un set primar de dismetabolii generale, care apar și se acumulează progresiv în uzură (tânăr → adult) și îmbătrânire normală și patologică (adult → bătrân).

A grupat dismetaboliile din senescență și boală în 2 direcții interdependente, centrate pe aminoacizi cu sulf din organism (uman, animal sau vegetal):



Simion Oeriu

- dezechilibre provocate de scăderea grupărilor $-SH$ (sulfhidril, reduse) și acumularea grupărilor $-S-S-$ (disulfurice, oxidate);
- dezechilibre provocate prin scăderea metilării ($-CH_3$) și constituirea deficitului de metilare.

În replică terapeutică anti-aging și anti-boală, a descoperit substanțele donatoare de grupări $-SH$ bioactive (reduse, anti-oxidante), a inventat și brevetat medicamentele care reglează dismetaboliile primare $-SH / -S-S-$ și deficitul de $-CH_3$, denumite după compoziție Folcisteine U° .

Fundamentarea, experimentarea, evaluarea clinică și producția farmaceutică a Folcisteinei U° (prof. dr. S. Oeriu) a rezultat dintr-o vastă colaborare interdisciplinară pe parcursul a 17 ani (1951-1967):

- cercetări experimentale (peste 40000 șobolani, 30000 șoareci, 1300 iepuri, 2000 cobai, pisici, câini) - toxicitate acută / cronică, studii farmacologice - farmacodinamice: puternice acțiuni anti-toxice, radio-protectoare, hepato-protectoare, de corectare a dismetaboliilor biochimice (aminoacizi, proteine, enzime, acizi nucleici, lipide - din țesutul cerebral, hepatic, renal, splenic, sânge) și de redresare a dismetaboliilor endocrine provocate experimental, cercetări farmacologice - farmacodinamice - farmacocinetice cu radioizotopi în administrări pe căi diferite și analiza concentrației în 9 tipuri de organe etc.;
- studii clinice (multicentrice, efectuate în 14 clinici universitare și institute medicale) - cuprinzând peste 5000 vârstnici și bolnavi cu tulburări hepatice, hormonale, sexuale, ale prostatei, neuro-psihice, dermatologice, reumatice etc.;
- studii farmaceutice (de laborator și industriale, analitice și tehnologice) - privind cele 2 forme de administrare la om: drajeuri și fiole.

Echipa Postelnicu - Săhleanu - Chira

Pe „tărâmul” gerontologiei românești s-a format în anii '60 o echipă științifică de avergură, în coordonarea **dr. Dumitru Postelnicu** (1920-1978) - endocrinolog, gerontolog, geriatru și elevul spiritual al marelui C. I. Parhon, cu **dr. doc. Victor Săhleanu** (1924-1997) - endocrinolog, antropolog, om de o vastă cultură biologică, biofizică, matematică, cibernetică și cu **dr. Alexandru Chira** - geriatru, gerontolog și specialist în medicina socială. Echipa trivalentă - Institut de endocrinologie (dr. D. Postelnicu), Institut de geriatrie (dr. Al. Chira) și Centru de antropologie (director dr. doc. V. Săhleanu) a realizat primul tratat de gerontologie, publicat în 1969 în România, chiar dacă titlul este cu modestie notat *Introducere în gerontologie*.



Victor Săhleanu

Caracterizarea tratatului: Postelnicu, D., Chira, Al., Săhleanu, V., *Introducere în gerontologie* (7 părți, 27 capitole, 365 pagini, 705 referințe bibliografice), Ed. Academiei Române, București, 1969, relevă:

- o carte de excepție, de referință în geronto-geriatria românească, de o deosebită claritate și extrem de bine documentată și argumentată, un adevărat „instrument” gnoseologic și „manual” de cercetare științifică și practică medicală în domeniu;
- cele 7 părți cuprind: *Preliminarii*, *Studiul analitic al îmbătrânirii*, *Studiul sintetic al îmbătrânirii*, *Îmbătrânirea umană*, *Îmbătrânire și boală*, *Probleme teoretice generale ale studiului îmbătrânirii*, *Probleme de terapeutică și profilaxie gerontologică*;
- monografia relevă tradiția românească remarcabilă și rezultatele de excelență ale geronto-geriatriei din anii '50 - '60, care au impus România în lume, înscrie experiența științifică și medicală a autorilor și este „produsul trăit” al culturii și pregătirii lor interdisciplinare, în domeniul de asemenea interdisciplinar al gerontologiei;
- tratatul - surprinzător de actual (și vizionar) la aproape 40 ani de la publicare, reprezintă un pionierat neegalat până în anul 2007 în literatura științifică medicală românească.

O selecție din colaborările și lucrările lor reprezentative în domeniu cuprinde:

- Parhon, C. I., Postelnicu, D., Săhleanu, V., Petrea, I., Observații asupra biologiei microscopice a epifizei umane în raport cu vârsta, *St. Cerc. Endocrinol.*, 8(3): 311-314, 1957;
- Postelnicu, D., Săhleanu, V., Cercetări asupra reacțiilor de adaptare în funcție de vârstă și antrenament la șobolan, *Cong. Naț. Fiziol.*, București, 1967;
- Postelnicu, D., Chira, Al., Reglarea neuroendocrină a organismelor bătrâne, *Viața Medicală*, 15(19): 1297-1302, 1968;
- Postelnicu, P., Săhleanu, V., Postelnicu, D., Chira, Al., L'approche cybernetique du processus de vieillissement, *Int. Union Physiol. Sci. - Regional Congress*, Brașov, RO, August 10-16, 1970, Abstracts, pp. 490-491;
- Postelnicu, D., Le problème de la réversibilité du temps biologique, *Rev. Franç. Gérontol.*, 11(1): 35-36, 1965;
- Postelnicu, D., Existe-t-il un syndrome non spécifique d'adaptation?, *Rev. Roum. Endocrinol.*, 2(1): 3-14, 1965;
- Postelnicu, D., Relations between involution and carcinogenesis on cellular energetic metabolism level, *Symp. Exp. Gérontol.*, Prague, 1967;
- Postelnicu, D., *Posibilitățile și limitele endocrinologiei*, Ed. Academiei Române, București, 1973 - cuprinde un capitol dedicat geronto-geriatriei: *Rolul glandelor endocrine în îmbătrânirea organismului. Tratamentul bătrâneții*, pp. 99-108 ;
- Săhleanu, V., Biologia îmbătrânirii, *Rev. Știin. V. Adamachi.*, 34: 253-260, 1948;
- Săhleanu, V., *Bătrânețea și hormonii*, pp. 257-259, în: *Actualități în endocrinologie și metabolism*, Ed. Academiei Române, București, 1962;
- Săhleanu, V., *Omul și îmbătrânirea*, Colecția Orizonturi nr. 17, Ed. Enciclopedică Română, București, 1971.
- Chira, Al., Caracteristici și particularități ale aparatului renal la vârstnici, pp. 221-227, în: Al. Ciucă (ed.), *Dispensarizarea populației vârstnice*, Institutul de Geriatrie, București, 1964.

Dr. D. Postelnicu - în calitate de redactor responsabil adjunct a editat volumul *Omagiu lui C. I. Parhon, Președinte de onoare al Academiei Române cu prilejul împlinirii a 90 de ani*, Ed. Academiei Române, București, 1966.

Este un monumental și reprezentativ tratat internațional de gerontologie-geriatrie experimentală, clinică și terapeutică, tipărit în prestigioasa Editură a Academiei Române, 531 pagini în format A₄, cuprinzând lucrări din 8 țări publicate în 4 limbi: română, franceză, germană și rusă:

- primele 80 pagini cuprind - biografia și titlurile acad. prof. dr. C. I. Parhon, lista lucrărilor efectuate și o sinteză a operei sale științifice și medicale;
- urmează cele 70 de studii realizate de prestigioși cercetători, medici și savanți (selecție) din: Canada - prof. dr. H. Selye, Elveția - prof. dr. M. Bleuler, Franța - prof. dr. H. Baruk, prof. dr. J. Decourt, prof. dr. H. P. Klotz, Italia - prof. dr. F. Tranchetti, Cehoslovacia, Iugoslavia, URSS și România - prof. dr. C. I. Parhon,

prof. dr. A. Aslan, prof. dr. S. Oeriu, dr. D. Postelnicu, dr. doc. V. Săhleanu, prof. dr. Șt. Milcu, prof. dr. N. Lupu etc.

De asemenea, trebuie subliniat că dr. D. Postelnicu a continuat și dezvoltat endocrino-geriatria (fondată în România de acad. prof. dr. C. I. Parhon), iar personalitatea și contribuția în știința și medicina românească a prof. dr. doc. V. Săhleanu este oglindită și de formația sa integrativă ca antropolog, de altfel el conducând ca director destinele antropologiei românești timp de 28 ani (din 1969 până în 1997).

CONCEPTE ȘI DIRECȚII ACTUALE ÎN GERONTO-GERIATRIE

INGG „Ana Aslan” - BUCUREȘTI

Moartea acad. prof. dr. Ana Aslan (la 20 mai 1988) și modificările survenite în societatea românească din ianuarie 1990 au implicat eforturi mari în prezervarea și continuarea performanțelor românești în geronto-geriatrie, în condițiile unei tranziții dificile și prelungite.

Între 1988 și 1993, conducerea INGG (director general) a fost asigurată de **dr. Mircea Dumitru** (până în septembrie 1989, șef de Secție *Gerontologie Clinică*, de asemenea director din 1978 și în perioada A. Aslan a institutului), **dr. Alexandru Vrăbiescu** (care timp de 35 ani, din 1960, a fost și șeful Secției *Biologia Îmbătrânirii*) și de **acad. prof. dr. Constantin Bălăceanu-Stolnici** (șef de Secție *Gerontologie Clinică*, între 1974-1993), toți trei fiind colaboratori apropiați ai acad. prof. dr. Ana Aslan.

În timpul directoratului prof. dr. Constantin Bălăceanu-Stolnici:

- în 1992, INGG devine INGG „Ana Aslan”, institutul purtând de altfel numele celui mai mare geronto-geriatru român, numele personalității care a afirmat România în știința și medicina mondială;
- în același an, 1992, se impune oficial geriatria ca specialitate, prin recunoașterea ei ca disciplină de către Ministerul Sănătății; astfel, în 1992, sunt confirmați prin concurs primii 18 medici specialiști de geriatrie și gerontologie din cadrul INGG „Ana Aslan”: *dr. Maria Georgescu, dr. Doina State, dr. Cristina Vâlcea, dr. Monica Bârsan, dr. Marcela Covic, dr. Tudora Șuloc, dr. Georgeta Popescu, dr. Raluca Ionică, dr. Speranța Băbeanu, dr. Rodica Petolea, dr. Rodica Pepenel, Dr. Dana Preda, dr. Filofteia Dumitrescu, dr. Rodica Marcu, dr. Mihai Manu, dr. Radu Teodor, dr. Florin Cuibuș, dr. Paul Stelea.*

În perioada 1993-2007, conducerea INGG „Ana Aslan” a fost asigurată succesiv (director general) de: **prof. dr. Caius T. Dragomir, prof. dr. Nicolae Teleki, prof. dr. Ioan Romoșan, prof. dr. Alexandru Șerbănescu, conf. dr. Maria Georgescu**, iar din 2007 de **dr. Viorel Ochiană (manager) și conf. dr. Gabriel-Ioan Prada (director medical).**

Celebrarea în 2002 a 50 ani de la înființarea Institutului Național de Gerontologie și Geriatrie „Ana Aslan” a reprezentat o aniversare de bilanț a primului institut de profil din lume și a certificării rolului său de excelență la fondarea și dezvoltarea geronto-geriatriei românești și mondiale, de evidențiere a contribuției remarcabile înscrisă de acad. prof. dr. Ana Aslan, de INGG, Școala Aslan și valoroșii săi colaboratori timp de jumătate de secol. Celebrarea a fost onorată prin emisiunea a 2 tipuri de medalii: *Medalia Jubiliară de argint* și *cea de bronz* și a 3 categorii de diplome: *Diploma Jubiliară, de Excelență și de Merit*, care au fost acordate în semn de apreciere pentru activitatea și rezultatele deosebite obținute în domeniu.

Structura actuală a INGG este jalonată pe direcțiile fundamentale ale geronto-geriatriei inițiate de Ana Aslan, iar institutul are acum posibilitatea să studieze unitar fenomenul complex geronto-geriatric prin cercetare, clinică medicală (diagnostic și tratament geriatric), învățământ și dispensarizare a vârstnicului:

- în București: Ambulatoriu (str. Spătarului nr. 15, sect. 2), cu 8 cabinete de specialitate (1 fiind de geriatrie) și 3 laboratoare (analize, radiologie și recuperare-medicină fizică); Sediul central (str. Mănăstirea Căldărușani nr. 9, sect. 1) cu sector de cercetare - Secția Biologia Îmbătrânirii (Biologie celulară și moleculară, Imunologie, Evaluarea vârstei biologice, Gerontologie socială), sector clinic - 4 secții de geriatrie (dintre care una de psihogeriatrică) și 4 laboratoare (Analize medicale, Explorări funcționale, Recuperare-medicină fizică și Anatomie patologică);
- la Otopeni: în incinta unui parc-pădure de 33 ha, Sanatoriul Otopeni (șos. București-Ploiești nr. 307): Ambulatoriu, 4 secții de geriatrie (tratamente cu produsele eutrofice - metoda și terapia Ana Aslan: *Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®]) și 3 laboratoare (Analize medicale, Radiologie și imagistică, Recuperare-medicină fizică și balneologie);
- în țară: Băile Felix (Hotel Termal), Băile Herculane (Hotel Roman), Eforie Nord (Hotel Efosa), Mangalia (Hotel Mangalia).

În acest mod, INGG „Ana Aslan” își desfășoară activitatea ca unitate sanitară de gradul 1 și de cercetare științifică de interes național, efectuează servicii medicale de profil (geronto-geriatrică), participă la învățământul medical (universitar și post- universitar) și constituie for metodologic pentru îndrumarea și coordonarea unităților de profil din țară. În 1997, INGG „Ana Aslan” a elaborat *Programul Național pentru asistența medico-socială a populației vârstnice din România*. El a constituit baza programului de profil nr. 14 - *Programul Național de Prevenție Gerontologică și Geriatrică și Protecția Vârstnicului*, parte constitutivă a Legii nr. 100 din 1998 - *Legea asistenței de sănătate publică*.

Activitatea de cercetare experimentală-preclinică, bio-medicală de geronto-geriatrică din institut:

- continuă căile trasate de A. Aslan și colaboratorii;

- se desfășoară cu echipe complexe pluridisciplinare alcătuite din medici cercetători de diverse specialități (laborator, fiziologie, anatomie patologică), precum și cu specialiști din domeniile conexe (chimie, farmacie, biochimie, biofizică și biologie);
- realizează studii interdisciplinare și integrative ale îmbătrânirii la diverse niveluri de alcătuire ale organismului uman;
- investighează mecanismele și procesele de îmbătrânire, normală și patologică, de accelerare și decelerare, de creștere a vitalității și longevității;
- continuă studiile de farmacocinetică și farmacodinamie ale medicației A. Aslan - *Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®] precum și analizarea mecanismelor lor antioxidante, anti-stres oxidativ, de reglare energetică, eutroface și homeostaziente, de influențare a proceselor degenerative și involutive, la toate nivelurile de organizare biologică: molecular, subcelular și celular, tisular și de organ, de sisteme și aparate, și de organism; acestea certifică rezultatele obținute înainte de 1990, precum și eficiența medicației A. Aslan în profilaxia și decelerarea îmbătrânirii, cât și în terapia polipatologiei involutive a vârstei a treia și a patra.

Activitatea de cercetare clinică-paraclinică de geronto-geriatrie din institut:

- dezvoltă cele trei direcții majore de studiu din perioada Aslan - procesul de senescență umană, patologia asociată și acțiunile *Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®] la persoanele în vârstă;
- în îmbătrânirea umană, se urmărește stresul oxidativ, oligoelementele, interrelațiile biochimico-metabolice, stabilirea vârstei biologice și a criteriilor de senescență funcțională, îmbătrânirea organelor, aparatelor și sistemelor (psiho-nervos, endocrin și imunitar, cardio-vascular, respirator, digestiv și renal, osteo-articular și muscular);
- în polipatologia asociată vârstnicului, se investighează declinul cognitiv, demențele senile, accidentele vasculare cerebrale la bătrâni, demența vasculară și multiinfarct, hipertensiunea arterială, ateroscleroza, bolile cardio-vasculare, diabetul, osteoporoza și cancerelor cu diverse localizări în relație cu procesele de senescență;
- studierea *Gerovital H₃*[®] și/sau *Aslavital*[®] (mecanisme de acțiune și efecte) asupra organismelor adulte și bătrâne (acțiuni eu-bio-trofice, de decelerare și anti-îmbătrânire), cât și asupra patologiei conexe de involuție.

Activitatea de cercetare a institutului privind gerontologia socială, geronto-profilaxia și gerontodemografia:

- de asemenea, continuă experiența perioadei Ana Aslan, pe care o corelează cu factorii de mediu și cu transformările economice, sociale, medicale și culturale apărute după 1990, precum și cu noile politici și programe (*Programul Național de Prevenție Gerontologică și Geriatrică și Protecția Vârstnicului*) ale sistemelor de sănătate publică, ce se aplică în prezent;

- se desfășoară cu echipe multidisciplinare (medici, cercetători, psihologi, sociologi, statisticieni, economiști);
- are același scop, de a facilita implementarea măsurilor socio-economice și medicale cu impact pozitiv asupra calității vieții omului în vârstă, cu prelungirea vieții sale active și îmbunătățirea stării de sănătate; cât și noi obiective rezultate din fenomenul de îmbătrânire demografică;
- s-au reluat cercetările cu *Scala INGG-Jucovschi*, privind ritmul biologic de îmbătrânire normal (ortoger), cu sistemul validat de *criterii de apreciere a ritmului de îmbătrânire și stabilirea vârstei biologice medii*, și studiile din zonele cu longevitate crescută din România;
- de altfel, determinanții îmbătrânirii sănătoase - *Healthy Aging* constituie partea românească a unui proiect științific desfășurat în colaborare cu *Northern Center for Healthcare Research University at Groningen*, Olanda;
- demografia îmbătrânirii își înscrie studiile privind evoluția acestui proces pe termen mediu - anul 2020, precum și în perspectiva anului 2050; cât și prin analizarea impactului senescenței demografice asupra raportului dintre populația activă și pensionari și a calității vieții în România.

Rezultatele originale obținute de colectivele de cercetare din INGG „Ana Aslan”:

- au fost comunicate periodic la manifestări științifice naționale și internaționale;
- au fost publicate frecvent în reviste de profil, din țară și din străinătate;
- au fost premiate (de ex.: premiul I pentru lucrarea dr. biochim. Daniela Grădinaru, *Studii privind efectul unor produse geriatrice românești asupra rezistenței la oxidare a lipoproteinelor de joasă densitate*, Congresul Național de Farmacie cu participare internațională, București, RO, 2002);
- au fost patentate (de ex.: ing. Nicolae Hanu, dr. biol. Mariana Răchită, *Procedeu de cultivare a celulelor și a unei metode optometrice de măsurare în dinamică, în timp real, a răspunsului celular la variația unor factori de mediu*, Brevet de invenție OSIM (Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci) nr. 108803, București, RO, 1994).

În anul 1999, Societatea de Gerontologie (înființată în 1966) devine **Societatea Română de Gerontologie și Geriatrie**, organizație națională profesional-științifică și pluridisciplinară. Ea are ca principal obiectiv promovarea cercetării și comunicării interdisciplinare dintre cercetători și medici, dintre diverși specialiști ai științelor exacte până la cei din domeniile socio-economice, dintre diferite instituții și organizații, pentru înțelegerea proceselor de îmbătrânire biologică și a efectelor acestora asupra indivizilor și societății.

După 1990, își continuă apariția **Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics** (ISSN 0254-2307), care ulterior devine revista **Societății Române de Gerontologie și Geriatrie**. În prezentarea sa actuală, editată în limba română și engleză, revista este în primul rând oglinda cercetărilor și rezultatelor INGG „Ana Aslan”. Sunt publicate studii originale și sinteze privind biogerontologia, geronto-

logia clinică (medicală), geriatria, gerontologia socială și demografică, precum și investigații asupra mecanismelor și efectelor medicației anti-îmbătrânire.

Alexandru Vrăbiescu

CP gr. I dr. Alexandru Vrăbiescu (doctor în științe medicale, medic primar, șeful Secției *Biologia Îmbătrânirii*, director științific și director general al INGG, președintele Fundației „Ana Aslan”, din 1993 membru emerit al Academiei de Științe Medicale și din 1995 laureat al *Premiului N. Gh. Lupu*, conferit de Academia Română, în semn de prețuire pentru valoroasa și îndelungata sa activitate științifică) a reprezentat unul din *stâlpii echipei, școlii și institutului Ana Aslan* și deopotrivă o personalitate de marcă a gerontologiei și geriatriei românești.

Și-a construit cariera științifică și medicală printr-o perfecționare interdisciplinară continuă și la vârf în fiziologie, fiziopatologie, endocrinologie, gerontologie, geriatrie și terapiile anti-îmbătrânire: Facultatea de Medicină din IMF București (1943-1949), Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon” (1949-1960) - șef de laborator în cadrul secției de Fiziologie condusă de prof. dr. A. Aslan, curs și stagiu de gerontologie în URSS (1958) - țară cu o tradiție remarcabilă în gerontogeriatria mondială și bursier timp de 1 an (1965) al Asociației „Claude Bernard”, Franța.

Colaborarea anterioară cu prof. dr. Ana Aslan este din 1960 permanetizată când, în cadrul Institutului de Geriatrie (ulterior INGG) își valorifică solida sa pregătire și experiență în domeniu prin organizarea directă și coordonarea neîntreruptă timp de 35 ani a Secției de cercetare *Biologia Îmbătrânirii*. Abordarea pluridisciplinară și integrativă a unui domeniu prin excelență interdisciplinar s-a materializat în organizarea laboratoarelor constitutive ale secției: biochimie, biologie, fiziologie, farmacologie, hematologie, imunologie, anatomie patologică.

Ca director științific al INGG a condus, stimulat și promovat cercetarea geronto-geriatrică, care astfel a atins un vârf performanțial în perioada anilor '60 - '90. Pasionat și deopotrivă profesionist al cercetării științifice (45 ani de activitate neîntreruptă) a asigurat permanent progresul și excelența în INGG și în gerontogeriatria românească (selecție):

- a efectuat și coordonat zeci de teme și contracte de cercetare bio-medicală;
- a realizat peste 220 lucrări științifice, pe care le-a publicat sau comunicat, în țară și străinătate;
- a obținut 7 Brevete de invenție (OSIM - Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci, București, RO) pentru aparatură medicală, metode terapeutice și medicamente noi;
- a promovat performanța în domeniu, ca Editor șef din 1980 (anul de apariție) al *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics* - revista INGG, ISSN 0254-2307, fondată de prof. dr. Ana Aslan, cu 4 numere pe an, lucrările în limba engleză, publicată de Editura Academiei Române și indexată în Index Medicus;

Excerpta Medica; Aging; Geriatrics, Pregeriatrics, Rehabilitation; Chemical Abstracts; Population Index;

- * seriozitatea revistei este confirmată și prin Indexul de lucrări, subiecte și autori 1980-1991, publicat în vol. 12, nr. 1-2, pp. 103-127, 1991, care indexează în cadrul a 15 teme un număr total de 409 lucrări;
- a editat (co-editat) volume definitorii privind INGG, Gerovital H₃[®] și manifestări științifice naționale și internaționale organizate sub egida INGG.

Prin valoare, performanță și întreaga sa activitate științifică, medicală, organizatorică și publicistică, CP gr. I dr. Alexandru Vrabiescu este un reprezentant de marcă al geronto-geriatriei românești (selecție):

- din 1960 - membru al *Secției de Geriatrie* a Societății Științelor Medicale (devenită în 1966, *Societatea de Gerontologie*);
- din 1965 - membru al *Asociației Internaționale de Gerontologie*;
- din 1966 - în *Comitetul de conducere* al *Societății Române de Gerontologie*;
- din 1968 - membru fondator al *Uniunii Internaționale de Medicină Preventivă și Socială*;
- din 1974 - membru în *Societatea Americană de Fiziologie*;
- din 1975 - membru al *Academiei de Științe din New York*;
- 1987-1992 - președintele *Secției București* a *Societății Române de Gerontologie* (ulterior, din 1999, *Societatea Română de Gerontologie și Geriatrie*)

Mircea Dumitru

Dr. Mircea Dumitru (n. 1936) - doctor în științe medicale, medic primar medicină internă, șef *Secție Geriatrie* și director INGG (1978-1989).

Ca reputat specialist în cardiologie, cardiologia bătrânului și geriatrie a înscris o importantă contribuție în domeniu (selecție):

- a coordonat în INGG cursurile postuniversitare de: *Gerontologie și geriatrie* (1978-1989), *Electrocardiografia clinică* și *Statistica în geriatrie* (1986-1987);
- a publicat monografia - Dumitru, M., *Bazele geronto-cardiologiei*, Ed. Medicală, București, 1979 - distinsă cu *Premiul Gh. Marinescu* al Academiei Române;
- a editat primul tratat de medicină geriatrică din România - Dumitru, M. (ed.), *Geriatrie* (12 capitole, 538 pagini), Ed. Medicală, București, 1982 - Dumitru, M., *Geriatria - medicina vârstnicilor și a bătrânilor* (cap. 1, pp. 29-45), *Gerontocardiologie* (cap. 3, pp. 76-150), *Glandele endocrine la bătrâni* (cap. 9, pp. 364-392); Hartia L., *Aparatul respirator la bătrân* (cap. 2, pp. 46-75); Bălăceanu-Stolnici, C., *Gerontoneurologia* (cap. 4, pp. 151-200), *Gerontopsihiatria* (cap. 5, pp. 201-227); Aloman, N., *Aparatul digestiv la bătrâni* (cap. 6, pp. 228-274); Chira, Al., *Gerontonefrologia* (cap. 7, pp. 275-307); Enăchescu, G., *Sângele la bătrâni* (cap. 8, pp. 308-363); Moangă, M.,

Gerontoreumatologia (cap. 10, pp. 393-459); Berceanu, Șt., *Imunitatea normală și patologică în senescență* (cap. 11, pp. 450-480); și Degeratu, C., *Balneofizioterapia și recuperarea medicală a vârstnicilor* (cap.12, pp. 481-500).

- a publicat capitole de geronto-cardiologie și geriatrie: Aslan, A., Dumitru, D., *Geriatría în familie*, pp. 477-508, în: *Medicina pentru familie*, Ed. Medicală, București, 1987; și Dumitru, D., *Patologia cardiovasculară a vârstnicului*, pp. 243-271, în: R. Păun (ed.), *Tratat de medicină internă*, vol. 4, Ed. Medicală, București, 1994.

Aplicând experiența, concepția, metoda și terapia Aslan a realizat valoroase studii de gerontologie și geriatrie (selecție):

- publicate cu precădere în *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics* (revista română de specialitate în limba engleză, fondată în 1980 de acad. prof. dr. Ana Aslan); și
- comunicate la numeroase congrese internaționale de biogerontologie, gerontologie-geriatrie și medicină anti-aging din întreaga lume: Europa - Germania (Frankfurt, Mannheim, Freiburg, Baden-Baden, Wiesbaden, Hamburg, Dortmund, Stuttgart, Hannover), Olanda (Amsterdam, Harlem), Italia (Roma, Florența), Anglia (Brighton); Helsinki, Viena, Grenoble, Monte Carlo, București, Kiev, Sofia, Budapesta; America de Nord - Canada (Vancouver), SUA (New York, Los Angeles, Chicago, Las Vegas, Boca Raton); Mexic (Accapulco, Mexico City); America de Sud - Argentina (Buenos Aires), Ecuador (Guayaquil); Asia - Jerusalem, Tokyo, Seul; Australia - Adelaide.

După 1990, dr. Mircea Dumitru a continuat prezentarea în țară și străinătate a geronto-geriatriei, pe 3 planuri:

- ca ramură actuală a medicinei - a publicat (în format mic): Dumitru, M., *Bătrânețe activă* (113 pagini), Ed. Medicală, București, 1984; Dumitru, M., Haragopal Thadepally, *Aging well with dignity and holistic vision*, Mexico City, 2005; Dumitru, M., *Longevitatea demnă* (149 pagini), Ed. Viața Medicală Românească, București, 2006; și a editat 3 numere (1998, 1999, 2000) din *Geronto-Geriatrics - International Journal of Gerontology - Chronome-geriatrics*;
- pentru cunoașterea personalității, operei și rolului principeș al acad. Ana Aslan în fondarea geronto-geriatriei românești și a progresului ei în lume: *La vida y la obra de Ana Aslan*, Ed. Diana, Mexico City, 1993; *Ana Aslan*, Ed. Medicală, București, 1997;
- promovarea internațională a *concepției-strategiei și metodei-terapiei Ana Aslan* - *Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®]: în cadrul sistemelor informatizate globalizate - *International Antiaging-Systems Bulletin* (www.antiaging-systems.com); și în cadrul numeroaselor congrese internaționale de profil la care a participat.

Constantin Bălăceanu-Stolnici

Acad. prof. dr. Constantin Bălăceanu-Stolnici (n. 1923), neuro-geriatru cu experiență notabilă, șeful *Secției de Gerontologie clinică* (1974-1993) și director general al INGG (1991-1993) a adus o contribuție valoroasă în domeniu (selecție):

- Bălăceanu-Stolnici, C., *Gerontoneurologia* (pp. 151-200), și *Gerontopsihiatria* (pp. 201-227), în: M. Dumitru (ed.), *Geriatric*, Ed. Medicală, București, 1982;
- Arseni, C., Bălăceanu-Stolnici, C., Nica, I., *Neurogeriatric. Probleme de diagnostic și tratament* (376 pagini), Ed. Medicală, București, 1984;
- Bălăceanu-Stolnici, C. (ed.), *Geriatric practică* (405 pagini), Ed. Medicală Almatea, București, 1998;
- numeroase studii de *neuro-psiho-geriatric și neuro-morfologie*, publicate cu precădere în *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*;
- cu o vastă cultură și formație interdisciplinară a publicat numeroase monografii și lucrări în *psiho-neuro-cibernetică, antropologie, filozofie și istorie a științei*, în care sunt cuprinse și noi abordări privind *îmbătrânirea normală și patologică*.

Cornelia Rusu

CP gr. I Cornelia Rusu (n. 1946) - cercetător principal gradul I, doctor în științe chimice - specialitatea biochimie, chimist principal, este șefa Secției *Biologia Îmbătrânirii*, secretar științific al INGG „Ana Aslan”, vice-președinte al *Societății Române de Gerontologie și Geriatric* și editor al *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*.

Spirit foarte înzestrat, dedicat cercetării și deosebit de competentă, ea este o autoritate în domeniu (selecție):

- supraspecializări succesive - în România (imunologie fundamentală, inginerie genetică, computere și IT) și în Anglia (radicali liberi și mecanisme pro- / anti-oxidante în biologie și medicină - la Departamentul de Biochimie, Universitatea Brunel, Uxbridge și la Departamentul de chimie patologică, Whittington Hospital, Londra);
- cercetări valoroase și în premieră privind *rolul radicalilor liberi în îmbătrânire - patologie și mecanismele terapeutice anti-aging, scavengers, antioxidante ale procainei și novocainei (Gerovital H₃[®] și Aslavital[®])*;
- cca. 200 lucrări științifice, dintre care peste 80 publicate, cu precădere în *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*;
- membru în prestigioase societăți internaționale: *International Society of Antioxidants in Nutrition and Health; International Society for Free Radical Research; International Association of Gerontology; New York Academy of Sciences* etc.;
- formator în gerontologie-geriatric: 5 cursuri elaborate, coordonator și lector la cursurile de supraspecializare postuniversitară în domeniu.

O selecție din lucrările publicate în *Rom. J. Gerontol. Geriatr.* cuprinde:

- Rusu, C., The relation between age and lipid peroxidation in rat liver and brain homogenate, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 1: 317-327, 1980;
- Rusu, C., Views concerning the role of free radicals in the aging process, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 2: 151-163, 1981;
- Rusu, C., Aspects of lipid peroxidation in rat liver microsomes in relation to age, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 3: 81-88, 1982;
- Rusu, C., The effects of age on the hepatic microsomal drug-metabolising system in the white Wistar rat, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 3: 273-280, 1982;
- Rusu, C., Experimental methods regarding the superoxide radical generation in rat liver microsomes. Possible age-related applications, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 4: 281-287, 1983;
- Rusu, C., Young, adult and aged rat erythrocyte susceptibility to autooxidation. The action of Aslavital, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 5: 281-285, 1984;
- Rusu, C., Lupeanu, E., Age-related erythrocyte separation în dextran discontinuous density gradient, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 6: 201-205, 1985;
- Aslan, R., Rusu, C., The action of Aslavital action upon red cell lipid peroxidation in rats with induced hemolytic anemia, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 7: 109-113, 1986;
- Rusu, C., Lupeanu, E., Glucozo-6-phosphate dehydrogenase activity and rat erythrocyte susceptibility to auto-oxidation in relation to age, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 7: 277-281, 1986;
- Rusu, C., Lupeanu, E., Șerban, M., The action of Aslavital upon the hematotoxicity induced by acute administration of carbon tetrachloride in white Wistar rats, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 9: 37-44, 1988;
- Rusu, C., Lupeanu, E., Inhibitory effect of procaine, Gerovital H₃ and Aslavital on the production of superoxide radical, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 10: 117-129, 1989;
- Rusu, C., In vitro studies concerning procaine and Gerovital H₃® effect on same mitochondrial functions, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 11: 217-223, 1990;
- Rusu, C., Borșa, C., Grădinaru, D., Ionescu, C., Gerovital H₃® effect on the peroxidation potential and superoxide dismutase activity in the rat liver, brain and kidney homogenates, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 13: 93-100, 1992;
- Rusu, C., Borșa, C., Grădinaru, D., Ionescu, C., Gerovital H₃® and procaine effect on monoamine oxidase activity and lipid peroxidation in the mitochondrial fraction from rat brain and liver, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 16: 19-30, 1995;
- Rusu, C., Borșa, C., Grădinaru, D., Ionescu, C., Antioxidant and lipid-lowering effects of the original procaine - based products, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 18: 47-62, 1996;

- Borșa, C., Rusu, C., Grădinaru, D., Ionescu, C., Oxidative stress after glucose loading in aged patients with impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 21: 36-51, 2001;
- Grădinaru, D., Rusu, C., Borșa, C., Ionescu, C., Studies regarding Gerovital H₃[®] and Aslavital[®] effects on low density lipoproteins resistance to oxidation, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 24: 23-39, 2002;
- Lupeanu, E., Rusu, C., Ionescu, C., Purine catabolism and antioxidant enzymes contribution to the rat liver oxidase damage in the course of ageing, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 26(3): 29-38, 2005;
- Georgescu, M., Rusu, C., Revnic, F. et al., Gerovital H₃[®] and Aslavital[®] - gerontoprotective and antioxidant mechanisms at cellular and molecular level, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 26(4): 27-45, 2005.

În 1998 a devenit membru în consiliul științific al revistei *Geronto-Geriatrics*, unde a publicat o lucrare:

- Rusu, C., Borsă, C., Grădinaru, D., Ionescu, C., Bârsan, M., Rusu F., Serum capacity and erythrocyte's peroxidation of atherosclerotic elderly patients, *Geronto-Geriatrics*, 1: 93-103, 1998.

Etapa actuală

În prezent, INGG continuă prin „generația” Aslan progresul înscris în geronto-geriatria mondială de opera științifică și medicală a acad. prof. dr. Ana Aslan.

Conf. dr. Maria Georgescu - bursă de studii la Universitatea „Roosevelt”, Facultatea de biologia îmbătrânirii și sociologie, Chicago, IL, SUA (1987), director la Centrul de sănătate „Ana Aslan” din Chile (1993-1995), medic primar geriatrie (1999), doctor în științe medicale (2004):

- a abordat sau coordonat importante teme de cercetare științifică;
- a publicat monografia - *Gerontologie: aspecte fundamentale*, vol. 1 și 2, Ed. Universal Dalsi, București, 2004;
- este președinte al *Societății Române de Gerontologie și Geriatrie* și editor șef al *Revistei Române de Gerontologie și Geriatrie*;
- distincții și decorații - *Crucea roșie sanitară*, Salzburg, Austria, 1986; *Cetățean de Onoare al orașului Santa Cruz*, Bolivia, 2000; *Diploma de excelență în geriatrie*, Ministerul Sănătății, 2003; *Ordinul Meritul Sanitar în grad de ofițer*, București, 2004.

Conf. dr. Gabriel-Ioan Prada - doctor în științe medicale, medic medicină internă, medic primar geriatrie, Master of Science în geriatrie al Universității din Manchester - Anglia, diplomă în gerontologie - International Institute on Aging, United Nations și Universitatea din Malta, desfășoară o valoroasă activitate în domeniu - selecție:

- importante teme de cercetare științifică, un brevet de invenție;

- peste 80 lucrări prezentate sau publicate, în țară și străinătate;
- a publicat *Cursul Geriatrie și Gerontologie*, vol. 1, Ed. Medicală, București, 2001;
- este editor al *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics*;
- șef al Disciplinei de geriatrie și gerontologie și șef al Secției IV geriatrie din INGG „Ana Aslan” etc.

În perioada 4-7 oct. 2007, INGG „Ana Aslan” și Societatea Română de Gerontologie și Geriatrie au organizat *A 33-a Conferință Națională de Geriatrie și Gerontologie*, cu tema: *Îmbătrânirea sănătoasă - prezent și perspective*.

ALTE INSTITUȚII

Pe lângă conceptele de geronto-geriatrie, fondatorii gerontologiei și geriatriei - I. I. Mecinikov, Gh. Marinescu, C. I. Parhon, A. Aslan și personalități - S. Oeriu, D. Postelnicu, V. Săhleanu, împreună cu primul institut de profil din lume - prezentate anterior pe larg, în dezvoltarea domeniului și a specialităților derivate, știința și medicina românească din **București, Iași, Cluj, Oradea, Timișoara și Arad** au înscris contribuții notabile în domeniu.

București

În **București**, s-au evidențiat prin realizări în geronto-geriatrie: Institutele de Endocrinologie, de Biochimie și cel de Fiziologie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. dr. Al. Obregia”, împreună cu Institutul de Neurologie și Psihiatrie, Spitalul de Boli Cronice și Geriatrie „Sf. Luca” și Facultatea de Farmacie.

În gerontologie - geriatrie, **Institutul de Endocrinologie** a însemnat în fapt opera lui C. I. Parhon și D. Postelnicu, **Institutul de Biochimie** cea a lui S. Oeriu și I. Oeriu (prezenți atât anterior la concepte și personalități, cât și în capitolul ulterior *Geneza, individualizarea și evoluția conceptelor românești în medicina anti-îmbătrânire și științele longevității*), iar **Institutul de Fiziologie** realizările lui C. Giurgea (detaliat de asemenea în capitolul următor *Geneza individualizarea și evoluția conceptelor românești în medicina anti-îmbătrânire și științele longevității*).

Reprezentativitatea **Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. dr. Al. Obregia”** și **Institutului de Neurologie și Psihiatrie București**, în geronto-geriatrie și psiho-geriatrie este susținută prin următoarele nume: V. Predescu, Șt. Nica, Al. Elias, Cătălina Tudose, frații Sorin și Dan Riga.

Printr-o contribuție medicală și științifică de excepție, pe o perioadă de 40 ani (1956-1995), *prof. dr. doc. Vasile Predescu* rămâne fondatorul geronto-psihiatriei moderne în România: doctorat și peste 70 lucrări în domeniu, capitole de geronto-psihiatrie și geronto-psiho-farmacologie în toate tratatele publicate, numeroase cercetări interdisciplinare de bio-neuro-psiho-geronto-geriatrie, studii (primul în 1957) cu terapia Aslan - Gerovital H₃® etc.

Dr. Ștefan Nica-Udangiu, cercetător științific în Institutul de Neurologie și Psihiatrie, a înscris o suită de rezultate valoroase în domeniu. În acord cu J. Oulès, 1970: *Astenia fizică și psihică, fatigabilitatea și depresia larvată se întâlnesc la aproximativ jumătate din persoanele vârstnice care consultă medicul* a dezvoltat cercetarea nevrozelor la bătrâni, interrelațiile nevroze - ateroscleroza cerebrală - senescență și impactul nevroze - bătrânețe în calitatea vieții (selecție):

- *Aspecte clinico-catamnestice în stările pseudoneurastenice și în neurastenia vârstei înaintate*, Teză de doctorat, IMF București, 1978;
- *Nevrozele la vârsta înaintată* (20 capitole, 184 pagini), Ed. Academiei, București, 1983;
- Epidemiology of psychic disorders of neurotic intensity in old age, *Rom. J. Neurol. Psychiat.*, 15(3): 167-176, 1977;
- Catamnestic aspects of neurasthenia in elderly persons, *Rom. J. Neurol. Psychiat.*, 16(4): 243-320, 1978;
- Nevrozele la vârsta înaintată, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 24(1): 11-22, 1979;
- Les performances psychologiques chez les neurasthéniques pendant la période d'involution, *Rom. J. Gerontol. Geriatr.*, 1(2): 249-258, 1980.

Având în vedere progresul medicinei, cât și necesitatea acordării unei asistențe specializate în psiho-geriatrie, în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. dr. Al. Obregia”, prof. dr. doc. V. Predescu a înființat prima secție modernă de profil din România - Secția nr. 13 de Geronto-psihiatrie. Secția a fost organizată, condusă și dezvoltată de dr. Alexandru Elias, medic primar psihiatru, în perioada 1980-1992.

În același spital, din 1992, un capitol nou în psiho-geriatrie și demența Alzheimer este deschis de dr. Cătălina Tudose - medic primar psihiatru, doctor în științe medicale, supraspecializare în gerontopsihiatrie, competență în managementul serviciilor de sănătate, expert în asistența bătrânului și șef al Secției nr. 2 clinic psihiatrie - profilată pe psihogeriatrică (selecție):

- a înființat și coordonează Centrul Memoriei - Staționar de zi și Departament pentru diagnosticul și tratamentul tulburărilor cognitive - prima unitate de acest gen din România;
- a fondat în 1992 și este președinte al Societății Române Alzheimer (SRA); SRA este membră din 1994 a Alzheimer Europe (AE), din 1995 a Alzheimer Disease International (ADI) și Eastern and Central Europe Network (ECEN) a organizațiilor care lucrează cu populația vârstnică; SRA a organizat la București a 11th European Alzheimer Conference;
- a fondat în 2002 și este președinte al Societății Științifice Române de studii cognitive și boala Alzheimer, este membru fondator în 1999 a Asociației Române de Psihiatrie Geriatrică și este membru în societăți europene și internaționale de psihiatrie, geronto-psihiatrie și boala Alzheimer;

- autor al monografiei: Tudose, C., *Demențele - o provocare pentru medicul de familie*, Ed. Infomedica, București, 2001 și a numeroase studii în domeniu comunicate și publicate;
- susține activități de educație medicală continuă în gerontopsihiatrie - pentru psihiatri, geriatri și neurologi, cursuri de formare pentru medicii de familie și personalul de îngrijire a bolnavilor gerontopsihiatrici;
- dezvoltă colaborări și parteneriate, românești și internaționale, cu organizațiile de profil în domeniu.

Contribuția fraților *CP gr. I dr. Sorin Riga* și *CP gr. I dr. Dan Riga* va fi prezentată ulterior în subcapitolul cercetări avansate în geronto-geriatrie.

Reprezentativitatea în geronto-geriatrie a **Spitalului de bolnavi cronici și geriatrie „Sf. Luca”** este susținută prin activitatea notabilă în domeniu a *dr. Constantin Bogdan* - medic primar medicină internă și gerontologie-geriatrie, doctor în științe medicale și director general al spitalului (1975-2000) - selecție:

- cărți de specialitate - Vulcan, P., Wolfshaut, A., Bogdan, C., *Dermatozele vârstnicului*, Ed. Medicală, București, 1985; Bogdan, C., *Elemente de geriatrie practică*, Ed. Medicală, București - ed. I, 1988, ed. II, 1992; Bogdan, C., *Geriatrie* (449 pagini), Ed. Medicală, București, 1997; Bogdan, C., Stoianovici, Ș., *Ghid de nursing geriatic*, Ed. Zecasin, București, 1997;
- autor a peste 240 lucrări științifice, dintre care 70 publicate în țară (*Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics* etc.) și străinătate (*Gérontologie* - Paris etc.);
- cărți pentru educație medicală în geriatrie - Bogdan, C., *În prag de pensionare*, Ed. Medicală, București - ed. I, 1979, ed. II, 1984;
- în România - membru fondator și vicepreședinte al *Societății Române de Gerontologie și Geriatrie*, *Fundației Ana Aslan*, *Asociației Române pentru Dezvoltarea Îngrijirilor Paliative*; membru fondator și președinte al *Fundației pentru Îngrijiri Comunitare* și membru fondator al *Societății Române pentru îngrijirea suferinzilor de boală Alzheimer*;
- membru în numeroase societăți științifice internaționale: *International Psychogeriatric Association*, *Société de Gérontologie*, *Société de Psychogériatrie de langue française* etc.

Reprezentativitatea în gerontofarmacologie-geriatrie a **Facultății de Farmacie** din București este dată de personalitatea *acad. prof. dr. doc. Dumitru Dobrescu*.

Absolvent a 2 facultăți: de Farmacie (1949) și Medicină generală (1958), medic primar și farmacolog clinician, doctor în științe medicale și docent în științe medicale, profesor (din 1973) la Catedra de farmacologie a Facultății de Farmacie din București - este autoritatea nr. 1 în domeniul medicamentului în România, prin pregătirea remarcabilă, vasta sa experiență, activitatea de excelență, inventator de medicamente (10 brevete de invenție și 5 medicamente originale) și autor a 13 manuale și tratate, președinte al Comisiei Medicamentului (1978-1993) și director

al Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetării Farmaceutice - ICSMCF (1990-1993).

Contribuțiile majore înscrise în geriatrie, geronto-farmacologie și geronto-terapie de acad. prof. dr. doc. Dumitru Dobrescu sunt:

- tratatul - în premieră pentru România - Dobrescu, D., *Gerontofarmacologie* (370 pagini), Ed. Mondan, București, 1995; monografia cuprinde 7 capitole generale - gerontologie-geriatrie, farmacocinetica gerontologică, farmacodinamica gerontologică, farmacotoxicologie gerontologică, farmacografia gerontologică, farmacoterapia generală și gerontologică, și farmacoepidemiologia generală, și alte 45 capitole (clase de medicamente) utilizate în geriatrie și la omul vârstnic;
- medicamente originale prof. dr. doc. D. Dobrescu, brevetate ca invenții, destinate farmacoterapiei geriatrice și polipatologiei vârstnicului:
 - *Meclosulfonat (Romener®)* - ca medicație neuro-psiho-tropă, nootropă, neuro-psiho-tonă și neuro-psiho-geriatrică;
 - *Distonocalm®* (sulfat de atropină 0,20 mg, alcaloizi totali din corn de seacă 0,30 mg; clorhidrat de propranolol 15 mg; amobarbital sodic 25 mg) și *Calmogen®* (metansulfonat de dihidroergotoxină 0,30 mg, alcaloizi totali exprimați în hiosciamină bază 0,20 mg sub formă de extract uscat de beladonă; clorhidrat de propranolol 10 mg; clorhidrat de hidroxizin 10 mg) - ca terapie geriatrică sinergică în tulburările (distoniile) neuro-vegetative, neuro-psihiice, psiho-somatice, cardio-vasculare și digestive, frecvent întâlnite la vârstnici;
 - medicamente homeopatice - *Gerosan* (prevenirea și tratarea fenomenelor de îmbătrânire) și pentru terapia polipatologiei vârstnicului - *Aterosan* (tratamentul hipercolesterolemiei), *Reumasan* (tratamentul reumatismului cronic), *Catarsan* (tratamentul cataractei).

În țară

De asemenea, trebuie evidențiată contribuția de marcă a unor personalități, institute și clinici **din țară** la dezvoltarea și progresul gerontologiei și geriatriei românești, încă din primele decenii ale secolului trecut (selecție și repere).

- Iași:

- studiile de specialitate realizate în *perioada Iași* de prof. dr. Al. Obregia și prof. dr. C. I. Parhon;
- *medicamentul nootrop-psihotrop-somatotrop ASFA* (1958-1985) aplicat în patologia psihiatrică și neurologică a bătrânului;
- *conceptul bio-psiho-social* prof. dr. Petre Brânzei (1970), aplicat în psiho-geriatrie ca dinamică etio-patogenică și strategie terapeutică;
- Obļu, N., Pollingher, B., Rusu, M., *Ateroscleroza cerebrală*, Ed. Junimea, Iași, 1976;
- Duda, R., *Gerontologie medico-socială*, Ed. Junimea, Iași, 1983;

- Duda, R., *Considérations sur l'éducation sanitaire gérontologique de la population, La Santé Publique*, 1983;
- Popescu, C. D., *Aspecte morfofuncționale ale sistemului arterial cerebral legate de evoluția vârstei*, Teză de doctorat, UMF Iași, 1991;
- Popescu, C. D., *Îmbătrânirea creierului și a sistemului său arterial*, ed. II, Ed. Polirom, Iași, 1997;
- Miler, V., Ursache, M., *Gerontostomatologie clinică*, Ed. Apollonia, Iași, 1998.
- **Cluj:**
 - acad. prof. dr. Constantin I. Urechia (1883-1955):
 - a publicat prima monografie din literatura franceză despre *Boala Pick* (sin: atrofie cerebrală circumscrisă, demență presenilă (50-60 ani), simptomatologie foarte asemănătoare cu demența senilă - boala Alzheimer);
 - Urechia, C., Mihăilescu, S., *Demențele senile, demența arterioscleroasă, psihozele presenile*, fasc. III, 1927, în: C. Urechia, *Tratat de patologie neuromentală*, fasc. I-VI, Ed. Lepaje, Cluj, 1924-1931;
 - Fodor, O. (ed.), *Biologie și vârstă*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1971;
 - Fodor, F., Fugulyan, G., *Îmbătrânirea ochilor*, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1989;
 - Ghidrai, O., *Geriatric și gerontologie*, Ed. Srima, Cluj-Napoca, 2000 (ed. 1) și Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2002 (ed. 2).
- **Oradea:**
 - *28th Symposium of the European Association of Geriatric Psychiatry*, Oradea, RO, September 15-17, 2000, organizat sub egida European Association of Geriatric Psychiatry, de Romanian Association of Geriatric Psychiatry, având ca președinte al Comitetului local de organizare pe dr. Nicoleta Tătaru - medic primar psihiatru și geronto-psihiatru, doctor în științe medicale, membru al European Association of Geriatric Psychiatry și International Psychogeriatric Association.
- **Timișoara:**
 - Romoșan, I., Szucsik, I. A. (eds.), *Gerontologie / Gerontology* (31 capitole, 388 pagini), Ed. Dinamis, Timișoara, 1996;
 - Dehelean, M., Dehelean, P., Ienciu, M., Lăzărescu, M., Marin, A., Romoșan, F., *Curs de psihiatrie generală, pentru vârsta adultă și înaintată*, Ed. UMF, Timișoara, 1998;
 - Dehelean, P., *Depresia la vârsta a treia*, Ed. Mirton, Timișoara, 2001;
 - * sub coordonarea directă a prof. dr. Francisc Schneider - Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, s-au efectuat în decada 1989-1999 studii independente multiple preclinice (experimentale) și clinice-paraclinice (psihoneuro-geriatric), care au demonstrat comparativ eficiența și superioritatea terapiei anti-stres / anti-aging *Antagonic-Stress®* (dr. Dan Riga și dr. Sorin Riga) față de medicamente similare din domeniu;

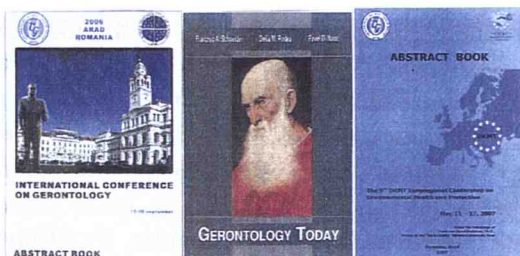
* rezultatele cercetărilor avansate de la Timișoara privind terapia *Antagonic-Stress*[®] - România au fost publicate în țară (constituind subiecte de monografii) și în străinătate - selecție:

- Schneider, F., Popa, R., Mihalaș, G., Ștefăniță, P., Mihalaș, I. G., Mățieș, R., Mateescu, R., *Antagonic-Stress*[®] in mild to moderate dementia - a double-blind, placebo-controlled study, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Abstr. p. 15, Timișoara, RO, April 3-5, 1992;
- Popa, R., Schneider, F., Mihalaș, G., Ștefăniță, P., Mihalaș, I. G., Mățieș, R., Mateescu, R., *Antagonic-Stress*[®] superiority versus Meclofenoxate[®] in gerontopsychiatry (Alzheimer type dementia), *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 197-206, 1994;
- Schneider, F., Popa, R., Mihalaș, G., Ștefăniță, P., Mihalaș, I. G., Mățieș, R., Mateescu, R., Superiority of *Antagonic-Stress*[®] composition versus Nicergoline[®] in gerontopsychiatry, pp. 332-342, in: I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994;
- Mateescu, R., *Bazele fiziologice ale gerontoprofilaxiei*, Ed. Helicon, Timișoara, 1996;
- Popa, R., *Studii psihologice privind atenuarea involuției funcțiilor intelectuale la vârsta a treia*, Ed. Augusta, Timișoara, 1999;
- Popa, R., *Introducere în psihologia vârstei a treia*, Ed. Augusta, Timișoara, 1999.

- Arad:

Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" (UVVG) din Arad - rector prof. dr. Aurel Ardelean a dezvoltat din 2000 colaborarea științifică în medicina stresului, îmbătrânirii și longevității cu CP gr. I dr. Dan Riga și CP gr. I dr. Sorin Riga, București - autorii terapiei anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire.

Recente sinteze ale colaborării Arad-București, privind progresul înscris în neuro-științe, geronto-geriatrie și medicina anti-aging au fost publicate în:



1st ICG, 2006 - 9th DKMT, 2007 - Arad

- E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - ROMANIA*, Ch. II. 1.2. (pp. 64-69), Ch. II. 1.3. (pp. 69-75), Ch. II. 1.4. (pp. 75-81), Infomedica Press, Bucharest, RO, 2004 - editată sub egida WPA - *World Psychiatric Association*;
- E. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, Ch. 27 (pp. 213-221), Ch. 28 (pp. 223-235), *American Academy of Anti-Aging Medicine*, Chicago, IL, USA, 2006.

În organizarea UVVG-Arad s-a desfășurat *1st International Conference on Gerontology*, Arad, Romania, September 15-16, 2006. Lucrările de bază ale conferinței au fost publicate într-un volum, în limba engleză: 7 secțiuni, 45 lucrări, 325 pp. - Fr. Schneider, D. Podea, P. Nanu (eds.), *Gerontology Today*, Vasile Goldiș Western University of Arad, Ed. Viața Medicală Românească, București, 2007.

O selecție a contribuției colectivelor din Arad și București cuprinde:

- Ardelean, A., Hermenean, A., Pribac, C., Damian, S., *Aging, apoptosis and oxidative stress*, pp. 19-31;
- Chendereș, R. M., Nanu, P. D., Podea, D. M., Onita, D., *The prognosis of late life depression*, pp. 183-188;
- Deme, S. M., Jianu, D. C., Kory-Calomfirescu, Ș., Nanu, P. D., *Stroke in the elderly. Home versus hospital*, pp. 161-166;
- Riga, D., Riga, S., Mihailescu, R., *Etio-pathogenic patterns of stress-aging medicine in neuro-psycho-geriatrics*, pp. 265-272;
- Riga, S., Riga, D., Mihailescu, R., *Synergistic simultaneous anti-stress and anti-aging strategies in gerontoprophylaxis and healthy longevity*, pp. 108-116;
- Zorilă, C. E., Schneider, Fr., *Aging, vascular diseases and non-pharmacological therapies*, pp. 273-276.

În cadrul *9th DKMT Euroregional Conference on Environmental Health and Protection*, "Vasile Goldiș" Western University, Arad, Romania, May 11-13, 2007 au fost prezentate notabile cercetări de geronto-geriatrie - selecție din Abstract Book:

- Ardelean, A., *Extracellular matrix and evolution of elastine depending on age*, p. 3;
- Nanu, P. D., Chendereș, R. M., Deme, S. M., *Modern considerations on atherosclerosis*, p. 42;
- Podea, D. M., *Nutrition and geriatric psychiatry*, p. 52;
- Riga, D., Riga, S., Podea, D. M., Schneider, Fr., *External environment and human being. Rational use of euphenics in connection with aging deceleration*, p. 63;
- Riga, S., Riga, D., Podea, D. M., Schneider, Fr., *Euphenics modulation by distress control. Immediate implications in geronto-geriatrics*, pp. 63-64;
- Zorilă, C., *Natural antioxidants today*, pp. 73-74.

CERCETĂRI AVANSATE ÎN GERONTO-GERIATRIE - NEURO-ȘTIINȚE

Prestigiul geronto-geriatriei românești, impus în știința mondială de savanții Gh. Marinescu, C. I. Parhon, A. Aslan, S. Oeriu și C. Giurgea, inclusiv progresul în strategiile terapeutice privind decelerarea îmbătrânirii, corecția polipatologiei vârstnicului și prolongevitatea sănătoasă sunt continuate la nivel de excelență, în România și SUA.

Dan Riga și Sorin Riga - România

Începând din anii '70, **CP gr. I dr. Sorin Riga și CP gr. I dr. Dan Riga** (cercetători principali gradul I, doctori în științe medicale din 1976, medici primari psihiatrie - respectiv neurologie) și Doctori Honoris Causa au fundamentat și dezvoltat noi concepte bio-medicale și terapeutice în geronto-geriatrie, neuro-științe și terapii anti-aging:

- anti-lipofuscino/-ceroido geneză, lipofuscino/ceroido liză, activitate-acțiune-efecte lipo-fuscino/ceroido litice;
- prelucrare → transport → epurare → eliminare lipopigmenți (din țesutul nervos);
- acțiuni sinergice anti-stres anabolic/catabolic/oxidativ; anti-stres psihic/biologic/oxidativ (acut și cronic) și anti-(stres ⊕ uzură ⊕ îmbătrânire);
- terapii (ortomoleculare) anti-oxidante/neuro-metabolice/-vasculare și terapii (specifice, simultane, sinergice) anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire.

Conceptele avansate au rezultat din integrarea și sintezele originale etio-patogenice - terapeutice - cronobiologice, cu definirea în relație cauză → efect și inter-relațiile a trei grupe de procese bio-medicale fundamentale:

- agresiunea (bolile) radicalilor liberi ⊕ scăderea apărării anti-oxidante → stres oxidativ → acumulare deșeuri subcelulare (proteine insolubile și pigmenți lipofuscinici / ceroidici) ca verigă obligatorie comună etiologică – patogenică, care cuplează și intersectează în timp cu
- stresul (psihic și biologic / acut și cronic) - patologie stres-dependentă, și cu
- îmbătrânirea normală / patologică.

Termenii științifici noi, conceptele originale bio-medicale-terapeutice și terapia anti-(stres, uzură, îmbătrânire) dr. Dan Riga și dr. Sorin Riga au fost introduse în știința și medicina contemporană - selecție:

- Riga, S., Pambuccian, G., Oeriu, S., Changes in lipofuscin pigments of rat central nervous system under -SH groups' releasing substances' influence, *9th Int. Cong. Gerontol.*, Kiev, USSR, July 2-7, 1973, Abstracts, vol. 3, p. 383, (abstr. no. 1103), 1972;
- Riga, S., Riga, D., Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats, *Brain Res.*, 72: 265-275, 1974;

- Riga, S., Riga, D., The methodology of time research in biology, *5th Int. Cong. Logic, Methodol. Phylos. Sci.*, London (Ontario), CA, Aug. 27 - Sep. 2, 1975, Vol. Proc., Section VIII (*Foundation of Biology*), pp. 31-32, 1975;
- Riga, D., Riga, S., Selektive lipofuszinolytische Effekte von Centrophenoxin am Nervensystem alter Ratten, pp. 22-27, in: J. Kugler (Hrsg.), *Hirnstoffwechsel und Hirndurchblutung*, Schnetztor Verlag, Konstanz, CH, 1977;
- Riga, D., Riga, S. et al., Les mécanismes souscellulaires de la vitalité cérébrale, *Arch. Union Méd. Balkan.*, 22: 815-817, 1984;
- Predescu, V., Riga, D., Riga, S. et al., Antagonic-Stress®: a new treatment in gerontopsychiatry and for a healthy productive life, pp. 315-331, in: I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994;
- Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress®: a therapeutic composition for deceleration of aging. I. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by light and fluorescence microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 217-226, 1994;
- Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress®: a therapeutic composition for deceleration of aging. II. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by electron microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 227-234, 1994;
- Riga, D., Riga, S., Lipofuscin and ceroid pigments in aging and brain pathology. A review, *Rom. J. Neurol. Psychiat.*, 33: 121-136, 1995;
- Riga, D., Riga, S., Brain lipofuscinolysis - to be or not to be, pp. 271-280, in: I. K. Kitani, G. O. Ivy, H. Shimasaki (eds.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments, State of the Art-1995*, Karger, Basel, CH, 1995;
- Riga, D., Riga, S., Anti-aging action of nootropic medications in the aging brain at macromolecular level, *3rd Eur. Cong. Gerontol. (Ageing in a Changing Europe)*, Amsterdam, NL, Aug. 30 - Sep. 2, 1995, Vol. Abstr., Section II (*Medical Biological*), abstr. no. 053.0052, 1995;
- Riga, S., Riga, D., Anti-depressive neurometabolic treatments in elderly people, *3rd Eur. Cong. Gerontol. (Ageing in a Changing Europe)*, Amsterdam, NL, Aug. 30 - Sep. 2, 1995, Vol. Abstr., Section III (*Clinical*), abstr. no. 0607, 1995;
- Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress® - a new pharmaceutical system in anti-aging, anti-impairment and anti-stress therapy, *16th Cong. IAG (Int. Assoc. Gerontol.) - 1997 World Cong. Gerontol. (Aging beyond 2000: one world one future)*, Adelaide, AU, Aug. 19-23, 1997, Book Abstr., abstr. no. 652, p. 215, 1997;
- Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress® - a new therapeutical system for anti-aging, anti-impairment and anti-stress management, *16th Cong. IAG (Int. Assoc. Gerontol.) - 1997 World Cong. Gerontol. (Aging beyond 2000: one world one future)*, Adelaide, AU, Aug. 19-23, 1997, Book Abstr., abstr. no. 653, p. 215, 1997;

- Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress[®] therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400, in: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence: Reasons why Genuine Control of Aging may be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004;
- Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress[®] drug in distress, aging and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405, in: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence: Reasons why Genuine Control of Aging may be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Science, New York, NY, 2004;
- Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging, pp. 158-163, in: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006;
- Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Hălălău, F., Processing, lysis and elimination of brain lipopigments in rejuvenation therapies, pp. 383-387, in: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006;
- Riga, D., Riga, S., Mihailescu, R., Etio-pathogenic patterns of stress-aging medicine in neuro-psycho-geriatrics, *Int. Conf. Gerontol.*, Arad, RO, Sep. 15-16, 2006; Abstr. Book, p. 41, 2006;
- Riga, S., Riga, D., Mihailescu, R., Synergistic simultaneous anti-stress and anti-aging strategies in geronto-prophylaxis and healthy longevity, *Int. Conf. Gerontol.*, Arad, RO, Sep. 15-16, 2006; Abstr. Book, pp. 41-42, 2006.

Continuitatea, reprezentarea și recunoașterea în geronto-geriatria internațională sunt relevate de asemenea (selecție) prin:

- 6 lucrări științifice prezentate la congresele de gerontologie: zonale (Bratislava, Cehoslovacia, 1975), europene (al 3-lea Amsterdam, Olanda, 1995) și mondiale (al 9-lea Kiev, URSS, 1972 și al 16-lea, Adelaide, Australia, 1997);
- singura participare periodică din România la congresele internaționale de gerontologie biomedicală (Congresses of IABG - International Association of Biomedical Gerontology), fondate în 1985, de prof. dr. Denham Harman, Omaha, NE, USA, autorul *Free Radical Theory on Aging and Diseases* - 13 lucrări științifice prezentate de doctorii Riga la 6 congrese IABG - al 5-lea Budapesta, Ungaria, 1993; al 6-lea Tokyo, Japonia; 1995, al 7-lea Adelaide, Australia, 1997; al 10-lea Cambridge, Anglia, 2003; al 11-lea Aarhus, Danemarca, 2005; al 12-lea Spetses Island, Grecia, 2007;
- Chairman, Sesiunea *Aging at the cell level*, la 9th International Congress of Gerontology, Kiev, USSR, July 2-7, 1972 (dr. Sorin Riga);

- Chairman, Session 7, International Gerontology Week, Tokyo, 1995 - 5th International Symposium for Ceroid and Lipofuscin Pigments, Tokyo, Japan, August 23-26, 1995 (dr. Dan Riga);
- membri ai International Association of Biomedical Gerontology (IABG), American Aging Association (AAA), American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), International Brain Research Organization (IBRO), International Society of Neuropathology (ISN) etc.

Timp de peste 35 de ani, frații doctori Riga au efectuat studii aprofundate, integrative și interdisciplinare (experimentale - clinice - farmaceutice), prin care au creat, dezvoltat și verificat o terapie avansată (specifică, simultană, sinergică) contra stresului, uzurii și îmbătrânirii.

Cercetările au fost finalizate în perioada 1994-2005: concepția - invenția - terapia - medicament original românesc Antagonic-Stress® - anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire (autori și inventatori: dr. Dan Riga și dr. Sorin Riga), brevetat la nivel mondial - 25 țări din întreaga lume: 17 state europene, SUA, Japonia, Canada, Australia, Rusia, China, Coreea, Brazilia.

Consacrarea și impactul conceptelor și terapiei moderne românești sunt elocvent demonstrate prin citarea permanentă în literatura științifică bio-medicală și inventica din întreaga lume (teme, autori și țara - România) - selecție:

- în numeroase reviste internaționale și lucrări științifice independente: *Experimental Gerontology*, *Mechanisms of Ageing and Development*, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *Gerontology*, *Journal für Hirnforschung* (*Journal for Brain Research*), *New England Journal of Medicine*, *Journal of Anti-Aging Medicine*, *Letters in Drug Design and Discovery*, *Physiology* etc.; cât și
- în peste 40 de monografii și tratate internaționale: *Lipofuscin in Neuronal Aging and Disease*, G. Thieme, Stuttgart, 1976; *The Molecular Basis of Neuropathology*, E. Arnold, London, 1981; *Free Radicals, Aging, and Degenerative Diseases. Modern Aging Research*, Alan R. Liss, New York, NY, 1986; *Aging. Biological and Behavioral Perspectives*, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, MD, 1991; *Smart Drugs and Nutrients*, Health Freedom Publ., Menlo Park, CA, 1991; *Brain Fitness. Anti-Stress and Anti-Aging Strategies for Achieving Super Mind Power*, American Academy of Anti-Aging Medicine, New York, NY, 1999 etc.
- în inventica mondială: *Antagonic-Stress®* (dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga), Romania - PCT/RO-WIPO, Geneva 1994-1995, Eur. Pat. 1999 etc.

Validarea internațională a acestor concepte avansate românești, inclusiv descoperirea unei terapii originale contra stresului, uzurii și îmbătrânirii:

- i-au consacrat definitiv pe frații doctori Riga printre pionierii anilor '70, care au conceput, fundamentat și dezvoltat terapiile moderne ale anilor 2000, larg utilizate în întreaga lume: medicația metabolică și anti - oxidantă, anti - radicali liberi, anti - stres oxidativ, scavenger;

- i-au confirmat ca progres înscris în terapiile ortomoleculare și anti-aging, homeostaziente și adaptogene, de protecție și activare cerebrală, în medicația nootropă, psiho-neuro-tonică, neurometabolică și neurovasculară.

Carmela Abraham - USA

Prof. dr. Carmela Abraham (n. 1949 la București) și-a petrecut în România o parte din copilărie. Este profesor de biochimie la Facultatea de Medicină de la Boston University, Boston, MA, USA și una din personalitățile științifice americane de marcă, cu priorități recunoscute în biochimia și neurobiologia îmbătrânirii și bolii Alzheimer-Alzheimer Disease (AD).

La 12 ani s-a mutat cu părinții în Israel. A absolvit chimia și biologia la Universitatea din Tel Aviv, cu Associate Engineer degree in Chemistry și Bachelors of Science degree in Biology. Apoi, a studiat îmbătrânirea sistemului imunitar cu dr. Harriet Gershon la Technion University of Medicine din Haifa. În 1980, dr. Carmela Abraham s-a stabilit în SUA, unde s-a specializat în cercetările patogeniei biochimice a bolii Alzheimer cu prof. Dr. Dennis Selkoe la Harvard University, Cambridge, MA și la McLean Hospital, Belmont, MA. În 1985, a inițiat un Program PhD in Neuroscience la Harvard Medical University, și-a continuat cercetările avansate în demența Alzheimer, iar în 1989 a obținut titlul de Ph.D. in Neurobiology.

Excelența și progresul înscris în știința și medicina mondială de prof. dr. Carmela Abraham, contribuțiile științifice remarcabile din neuroștiințe în cunoașterea mecanismelor îmbătrânirii cerebrale normale și patologice (AD) sunt relevate în sinteză (selecție):

- analiza biochimică a *depozitelor de amiloid (amyloid deposits)*, care se acumulează în creierele pacienților *cu boala Alzheimer - Alzheimer's disease (AD)* și care sunt principalul factor de inițiere al AD;
- descoperirea unui *protease inhibitor* și *acute phase protein, alpha-1-antichymotrypsin* în asociere cu amiloidul, care indică *prezența inflamației* în creierele pacienților cu AD;
- identificarea unei *serine protease*, enzimă care degradează amiloidul;
- descoperirea faptului că *amyloid precursor protein (APP)*, molecula părinte pentru *amyloid peptide*, interacționează cu *Notch receptors*;
- identificarea *microgliilor activate* și *astrocitelor reactive* în *substanța albă cerebrală* (neurofibrilară), nu și în *substanța gri cerebrală* (neurocelulară), la *modelul de îmbătrânire cerebrală normală* asociat cu declin cognitiv la maimuțele Rhesus, sugerează, indică și demonstrează că *inflamația* de asemenea joacă un rol în îmbătrânirea normală;
- constatarea că cel puțin *două proteine din mielină* se acumulează și sunt *anormal degradate* în *substanța albă* din creierele bătrâne;

- descoperirea prin care *complement components* sunt activate în substanța albă din creierile bătrâne și că aceștia sunt probabil responsabili pentru dezmembrarea (descompunerea) mielinei;
- descoperirea că *proteina Klotho* - anti-aging și a longevității *este downregulated* în îmbătrânirea normală.

A publicat peste 100 lucrări științifice în cele mai prestigioase reviste internaționale și capitole în importante monografii din domeniul neuroștiințelor, senescentei cerebrale și demenței Alzheimer (selecție):

- Selkoe, D. J., Abraham, C. R., Ihara, Y., Brain transglutaminase: in vitro crosslinking of human neurofilaments into insoluble polymers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 6070-6074, 1982;
- Selkoe, D. J., Ihara, Y., Abraham, C. R., Rasool, C. G., McCluskey, A. H., Biochemical and immunocytochemical studies of Alzheimer paired helical filaments, pp. 125-134, in: R. Katzman (ed.), *Biological Aspects of Alzheimer's Disease (Banbury Report 15)*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, NY, 1983;
- Ihara, Y., Abraham, C. R., Selkoe, D. J., Antibodies to paired helical filaments Alzheimer's disease do not recognize brain proteins, *Nature*, 304: 727-730, 1983;
- Rasool, C. G., Abraham, C. R., Anderton, B. H., Haugh, M., Kahan, J., Selkoe, D. J., Alzheimer's disease: immunoreactivity of neurofibrillary tangles with anti-neurofilament and anti-paired helical filament antibodies, *Brain Res.*, 310: 249-260, 1984;
- Selkoe, D. J., Abraham, C. R., Rasool, C. G., McCluskey, A. H., Kosik, K. S., Duffy, L. K., Paired helical filaments in human neurons: relationship to neurofilaments, pp. 583-596, in: E. Wang, D. Fischman, R. K. H. Liem, T.-T. Sun (eds.), *Intermediate filaments*, Ann. NY Acad. Sci., vol. 455, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1985;
- Selkoe, D. J., Abraham, C. R., Podlisny, M. B., Duffy, L. K., Isolation of low molecular weight proteins from amyloid plaque fibres in Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, 46: 1820-1834, 1986;
- Abraham, C. R., Selkoe, D. J., Potter, H., Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease, *Cell*, 52: 487-501, 1988;
- Abraham, C. R., Selkoe, D. J., Potter, H., α_1 -antichymotrypsin, a serine protease inhibitor is a component of amyloid deposits on Alzheimer's disease brain, pp. 543-548, in: T. Isobe, S. Araki, S. Kito, E. Tsubura (eds.), *Amyloid and Amyloidosis*, Plenum Press, New York, NY, 1988;
- Abraham, C. R., Potential roles of protease inhibitors in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 10: 463-465, 1989;

- Abraham, C. R., Shirahama, T., Potter, H., The protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin is associated solely with amyloid deposits containing the β -protein and is localized in specific cells of both normal and diseased brain, *Neurobiol. Aging*, 11: 123-129, 1990;
- Abraham, C. R., Razzaboni, B. L., Sisodia, S. S., Koo, E. H., Price, D. L., Van Nostrand, W. E., Papastoitsis, G., Studies on the proteolytic degradation of the β -protein precursor by proteases purified from Alzheimer's disease brain, pp. 161-165, in: J. H. Growdon, S. Corkin, E. Ritter-Walker, R. J. Wurman (eds.), *Aging and Alzheimer's Disease. Sensory System, Neuronal Growth, and Neuronal Metabolism*, Ann. NY Acad. Sci., vol. 640, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1991;
- Razzaboni, B. L., Papastoitsis, G., Koo, E. H., Abraham, C. R., A calcium stimulated serine protease from monkey brain degrades the β -amyloid precursor protein, *Brain Res.*, 589: 207-216, 1992;
- Razzaboni, B. L., Meckelein, B., Abraham, C. R., Purification and cloning of monkey proteases involved in the processing of the β -amyloid precursor protein, *Neurobiol. Aging*, 14: 667-679, 1993;
- Papastoitsis, G., Siman, R., Scott, R., Abraham, C. R., Identification of a metalloprotease from Alzheimer's disease brain able to degrade the β -amyloid precursor protein and generate amyloidogenic fragments, *Biochemistry*, 33: 192-199, 1994;
- Koch, D., Abraham, C. R., Alzheimer's disease and the significance of amyloid β protein in pathogenesis, *J. Israel Med. Assoc.*, 128: 156-159, 1995;
- Chang, T., Abraham, C. R., A novel brain cysteine protease forms an SDS stable complex with the β -amyloid precursor protein, pp. 183-188, in: R. J. Wurtman, S. Corkin, J. H. Growdon, R. M. Nitsch (eds.), *The Neurobiology of Alzheimer's Disease*, Ann. NY Acad. Sci., vol. 777, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1996;
- Sloane, J. A., Hollander, W., Moss, M. B., Rosene, D. L., Abraham, C. R., Increased microglial activation and protein nitration in white matter of the aging monkey, *Neurobiol. Aging*, 20: 395-405, 1999;
- Sloane, J. A., Hollander, W., Rosene, D. L., Moss, M. B., Kemper, T., Abraham, C. R., Astrocytic hypertrophy and altered GFAP degradation with age in subcortical white matter of the rhesus monkey, *Brain Res.*, 862: 1-10, 2000;
- Abraham, C. R., McGraw, W. T., Slot, F., Yamin, R., α_1 -antichymotrypsin inhibits A β degradation in vitro and in vivo, pp. 245-248, in: J. H. Growdon, R. J. Wurtman, S. Corkin, R. M. Nitsch (eds.), *The Molecular Basis of Dementia*, Ann. NY Acad. Sci., vol. 920, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2000;
- Abraham, C. R., Reactive astrocytes and α_1 -antichymotrypsin in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 22: 931-936, 2001;

- Abraham, C. R., The amyloid precursor protein and presenilins, in: G. Adelman, B. Smith (eds.), *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, 3rd ed., Elsevier, Amsterdam, NL, 2004;
- Hinman, J. D., Duce, J. A., Siman, R., Hollander, W., Abraham, C. R., Activation of calpain-1 in myelin and microglia in the white matter of the aged rhesus monkey, *J. Neurochem.*, 89: 430-441, 2004;
- Duce, J. A., Hollander, W., Jaffe, R., Abraham, C. R., Early complement activation targets myelin and oligodendrocytes in the aged rhesus monkey brain, *Neurobiol. Aging*, 27: 633-644, 2006;

O parte din valoroasele sale cercetări originale au fost patentate (US Patents):

- USSN 07 / 681093 - *Proteases causing abnormal degradation of amyloid β -protein precursor*;
- USSN 08 / 025321 - *Proteases causing degradation of amyloid β -protein precursor*.

Prof. dr. Carmela Abraham este o prezență notabilă în viața științifică americană: editor asociat al revistei *Amyloid. The Journal of Protein Folding Disorders*, membru în conducerea editorială a revistelor *Alzheimer's Report* și *American Journal of Alzheimer's Disease Research* și de asemenea face parte din importante comitete științifice americane și internaționale:

- *Committee for Course Evaluation, Harvard University*;
- member, *NIH (National Institutes of Health) Study Section, Neurology C*;
- special reviewer, *NIH (National Institutes of Health)*;
- member of *Medical and Scientific Advisory Board, Alzheimer's Association*;
- member of *Scientific Advisory Board, Harry Stern National Center for Research on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Hebrew University, Jerusalem, Israel*;
- member of *Scientific Board, Harvard Center for Neurologic Research*;
- *McLean Hospital National Council*;
- member of *Scientific Board, American Federation for Aging Research*.

Este membru titular în prestigioase societăți științifice și bio-medicale americane și internaționale (selecție):

- 1988 - *American Academy for the Advancement of Science*;
- 1988 - *Society for Neuroscience*;
- 1990 - *American Association of Neuropathologists*;
- 1998 - *American Society for Neurochemistry*;
- 2001 - *New York Academy of Sciences*;
- 2002 - *International Proteolysis Society*.

Confirmarea excelenței și progresului înscrise în știință și medicină de prof. dr. Carmela Abraham, USA sunt dovedite și de numeroase premii și distincții (selecție):

- 1987 - *the First Rappaport Award for the study of Alzheimer's disease at the Center for Neurologic Diseases;*
- 1988 - *the Second Rappaport Award;*
- 1990 - *Weil Honorable Mention for the best paper in experimental neuropathology;*
- 1990 - *the Neuroscience Education and Research Foundation Award for an Outstanding Promise as a Young Alzheimer Investigator;* .
- 1994 - *the Zenith Award, Alzheimer's Association;*
- 1995 - *Weil Honorable Mention for the best paper in experimental neuropathology;*
- 1999 - *the T.L.L. Temple Award, Alzheimer's Association.*

GERONTO-GERIATRIA ÎN VIITOR

Perspective și interdisciplinaritate

În cadrul civilizației actuale și viitoare, îmbătrânirea umană, ultima etapă a ontogenezei, va avea o influență hotărâtoare în reconfigurarea conceptelor despre viață în general și ființa umană în special. Noile concepții vor fi convergente și armonice cu ecologia fenomenelor de globalizare și mondializare și vor aduce noi soluții și strategii în științe, biologie, medicină și societate.

Perspectivile geronto-geriatriei vor fi conectate mai mult ca oricând la inter-disciplinaritate:

- conexiunile cu biologia moleculară și celulară se vor aprofunda în scopul modularii și controlării procesului de senescență;
- legăturile cu neuroștiințele se vor amplifica, în vederea elucidării mai accelerate a mecanismelor îmbătrânirii patologice a creierului și realizării de tratamente eficiente;
- corelațiile cu medicina anti-îmbătrânire și științele longevității (capitolul următor) vor ajunge extrem de importante, iar prolongevitatea și creșterea calității vieții omului în vârstă vor deveni obiective principale;
- strategiile sistemice: civilizație umană - mediu înconjurător terestru vor căpăta noi valențe și interferențe ecologice, antropologice, etice, morale și filozofice, care vor produce schimbări majore de optică și atitudine.

Având în vedere contribuțiile de excelență la crearea și dezvoltarea geronto-geriatriei ale lui I. I. Mecnikov, Gh. Marinescu, C. I. Parhon, A. Aslan, împreună cu elevii și colaboratorii lor (aport care în contextul actual trebuie reînscris în circuitul valoric și științific internațional), devine o datorie de onoare și obligație pentru generațiile prezente și viitoare de a consfinți prioritățile și realizările românești, tradiția și rezultatele de excelență în domeniu și rolul acestora la progresul mondial al științei și medicinei. În plus, geronto-geriatria românească actuală va trebui conectată rapid și integrată competitiv la geronto-geriatria

europăeană și mondială. Statutul României de membru al Uniunii Europene, deschiderea internațională a civilizației actuale românești și tehnologia globală a informației și comunicării fac acum posibile aceste deziderate.

*

A fost necesară prezentarea concepțiilor și conceptelor în contextul lor istoric, ancorate în datele biografice și activitatea oamenilor de știință care l-au creat, verificat și promovat, pentru a fi mai bine conturate și înțelese, precum și pentru a releva inter-conectările la capitolul următor *Geneza, individualizarea și evoluția conceptelor românești în medicina anti-îmbătrânire și științele longevității*.

Bibliografie selectivă

Datorită specificului acestui capitol, pentru a ilustra mai bine evoluția conceptelor medicale și personalitatea științifică a celor prezentați, sursele bibliografice sunt incluse și detaliate în text.

Referințele, în număr de 213, care pot fi consultate și pentru capitolele următoare (în funcția de subiect) sunt reprezentate astfel:

- 66 monografii, cărți sau tratate;
- 21 capitole în cărți multiautor;
- 75 lucrări publicate în reviste de specialitate în țară și străinătate;
- 38 studii prezentate la congrese de profil, naționale, internaționale și mondiale;
- 1 pg. web în domeniu;
- 12 patente (brevete) de invenții.

Capitolul 3. GENEZA, INDIVIDUALIZAREA ȘI EVOLUȚIA CONCEPTELOR ROMÂNEȘTI ÎN MEDICINA ANTI- ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII

*Persoanele în vârstă reprezintă acea minoritate
din care vor face parte majoritatea oamenilor*

Boutros Boutros-Ghali (n. 1922), al șaselea Secretar
General (1992 - 1996) al Organizației Națiunilor Unite

O nouă dimensiune a progresului și evoluției: medicina anti-îmbătrânire (anti-aging medicine) și științele longevității (longevity sciences)

Sfârșitul mileniului trecut a revoluționat știința și medicina. Din progresele accelerate ale gerontologiei-geriatriei (instituționalizate la mijlocul secolului trecut) s-au născut: medicina anti-îmbătrânire (anti-aging medicine) și științele longevității (longevity sciences). Acestea reprezintă o nouă concepție de abordare, gândire și acțiune, care fundamentează o strategie novatoare pentru promovarea sănătății, longevității și calității vieții.

Câteva repere demonstrează la nivel mondial amploarea și globalizarea revoluției anti-aging ⊕ prolongevitate (selecție):

- *American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M)*, (1993), organizează anual Congresele internaționale de medicină anti-aging (de ex.: *13th International Congress on Anti-Aging Medicine*, August 19-21, Chicago, IL, 2005), editează periodic *Anti-Aging Medical News*, publică tratate de specialitate (de ex. Seria: *Anti-Aging Therapeutics*, Vol. 1, 1997; Vol. 2, 1998; Vol. 3, 1999; Vol. 4, 2000; Vol. 5, 2000-2002; Vol. 6, 2004; Vol. 7, 2005; Vol. 8, 2006; *The Science of Anti-Aging Medicine 2003 Update*; *Anti-Aging Clinical Protocols 2004-2005* etc.);
- *Journal of Anti-Aging Medicine*, publicat din 1998 în 4 numere anual, de M. A. Liebert Publ., Larchmont, NY, USA - ISSN: 1094-5458, www.lebertpub.com, indexat în Index Medicus / MEDLINE, Excerpta Medica/ EMBASE, Current Contents / Clinical Medicine, Science Citation Index, ISI Alerting Services, Biological Abstracts / BIOSIS;
- *Life Extension Foundation* (1980), Fort Lauderdale, FL, USA, www.lef.org - editează lunar *Life Extension Magazine* și periodic monografii în domeniu (de ex.: Dharma Singh Khalsa, *Brain Longevity*, 1997; Philip Lee Miller, *Life Extension Revolution*, 2005);
- rețeaua mondială *International Longevity Centers*: ILC - US la New York, NY, USA, (1995), www.ilcusa.org, președinte prof. dr. Robert Butler, ILC - UK la Londra, Anglia, www.ilcuk.org.uk, ILC - FR la Paris, Franța, ILC - JP la Chuo-ku, Japonia, ILC - DR la Santo Domingo, Republica Dominicană;
- *National (Japan) Institute for Longevity Sciences (NILS)*, (1995), Obu-ski (la 20 km de Nagoya), Japonia;

- *Kronos Longevity Research Institute*, Phoenix, AZ, USA, efectuează cercetări avansate în domeniu și organizează din 2003 *Phoenix Conference on Longevity Health Science* etc.;
- *Journal of Longevity*, publicat din 1995, lunar de Health Quest Pub., Reno, NV, USA;
- *Annual Conference on Regenerative Medicine*, inițiată din 2000, 4th Conference la Washington, DC, 17-19 noiembrie 2004;
- *International Conference on Longevity*, Sydney, Australia, 5-7 martie 2004.

O sinteză privind progresul internațional în domeniu și relevarea rezultatelor obținute de România în terapia anti-aging a fost publicată recent - Dan Riga, SENS acquires SENSE: present and future anti-aging strategies, *Journal of Anti-Aging Medicine*, 6(3): 231-236, 2003 (în cadrul a 5 subcapitole: *Real aging reversal strategies, Aging prevention and deceleration strategies, Tissue engineering - Regenerative medicine strategies, Elucidation of aging mechanisms, Epidemiology, demography and ethics*).

Rapiditatea și diversificarea progresului este certificată prin faptul că medicina anti-aging și științele longevității sunt continuate și dezvoltate în societate prin noi domenii, tehnologii și industrii: nanotehnologia, biotehnologia, nutriceuticele, hrana (nutriția) biologică (organică), medicina holistică etc., care împreună construiesc o nouă revoluție: Paul Zane Pilzer, *The Wellness Revolution*, J. Wiley, New York, NY, 2002. Se crează astfel un nou stil și mod de viață (mai responsabil, participativ - non-pasiv și de profilaxie activă): promovarea sănătății (medicina sănătății) și a longevității (prolongevității).

Este esențial să evidențiem că România a înscris la nivel mondial, o contribuție remarcabilă - de pionierat și excelență - în progresul gerontologiei și geriatriei și în nașterea medicinei anti-îmbătrânire și a științelor longevității.

De aceea, savanții Mecinikov, Parhon, Aslan, Oeriu și Giurgea reprezintă repere și referință în știința și medicina mondială. Din păcate, o serie de deficiențe în recunoașterea și suportul meritat de la propria societate, în solidaritatea academică de susținere a excelențelor românești, însoțite de deficite în promovarea internațională și în marketing științific și cultural, asociate cu puternice interese concurențiale neloiale străine au făcut ca o parte din personalitățile și realizările românești să nu ocupe locul pe care-l merită cu prisosință în știința și medicina mondială. Impactul deosebit al ideilor novatoare, conceptelor medicale, lucrărilor științifice și invențiilor - medicamente românești anti-aging este dovedit prin preluarea, dezvoltarea, diversificarea și chiar valorificarea lor sub alte denumiri sau forme îmbunătățite - în cadrul exploziei concurențiale nu totdeauna loială, cu precădere în industria și comerțul farmaceutic.

Acum, este datoria societății românești contemporane - ca în respect pentru adevărul istoric, tradiția, personalitățile și excelența românească - să restabilească de drept locul cuvenit, câștigat de fapt și binemeritat în știința și medicina mondială a formatorilor români de progres.

Fundamentarea terapiilor moderne ale anilor '90 și 2000, aplicate curent în întreaga lume a fost făcută în mod vizionar și ca pionierat începând din anii '50, de cercetarea științifică medicală românească, care a semnat actul de naștere a terapiilor geronto-geriatrice și anti-aging, regenerative, pro-vitalitate și pro-longevitate, eu-trofice, bio-trofice și de bio-stimulare, anti-oxidante și scavengers, adaptogene și anti-stres și medicația avansată ortomoleculară, metabólico-biologică, nootropă, neurometabolică-neurovasculară.

În cele 7 subcapitole care urmează, va fi sintetizată excelența românească, mai ales în direcția terapiilor, medicamentelor și invențiilor, care au revoluționat gerontologia și geriatria și au contribuit la fundamentarea unor noi deschideri în știință și medicină - medicina anti-aging și științele longevității.

Necesitatea demersurilor de înscriere, restituție, recunoaștere și promovare a valorilor românești în știința și medicina mondială este deosebit de actuală. O strategie națională în domeniu, de integrare a istoriografiei, științelor comunicării și globalizării informației ar răspunde unor deziderate surprinzător de actuale, formulate în decursul timpului de numeroase personalități. Redăm numai 2 (două) citate edificatoare care aparțin unor titani și vizionari ai culturii române, făcute în urmă cu peste 100 și ceva de ani -

- poetul național și omul de cultură Mihai EMINESCU (1850-1889): *Sămânța din care a răsărit acest popor este nobilă și poporul nu va pieri, decât atunci când românii vor uita noblețea seminției lor, și*
- membru fondator al Academiei Române, omul politic și istoricul acad. George BARIȚIU (1812-1893): *O națiune fără istorie este moartă.*

① Ilia I. MECINIKOV - imunologia, gerontologia și medicina naturistă: PROBIOTICELE

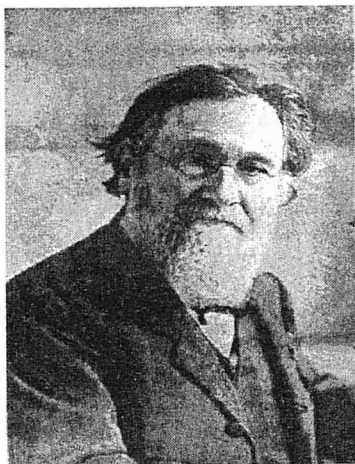
Savantul **prof. dr. I. I. Mecinikov** (1845-1916) - cu ascendență românească (Nicolae Milescu-Spătarul: 1636-1708), director adjunct al Institutului „Pasteur”, Paris, Franța și laureat al *Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină* (1908) și-a înscris numele în istoria științei și medicinei, ca unul din fondatorii (pe lângă microbiologie, embriologie și patologie comparată) imunologiei, gerontologiei și medicinei anti-îmbătrânire.

Studiile sale revoluționare în sanogeneză, prelungirea vieții și ceea ce în prezent se definește ca medicina anti-aging le-a publicat cu un secol în urmă:

- în *Annales de l'Institut Pasteur* -

- Études sur la flore intestinale. Putréfaction intestinale, tome 22, no. 12, 1908;
- Sur quelques essais de désintoxication intestinale. Bactériothérapie intestinale, tome 26, no. 11, 1912;

- Études sur la flore intestinale, tome 27, no. 8, no. 11, 1913;
 - Études sur la flore intestinale, tome 28, no. 2, 1914;
- și în monografia *La prolongation de la vie. Essais optimistes*, A. Maloine, Paris, 1907 (1-ère éd.), 1914 (2-ème éd.):
- practic, primul tratat de medicină anti-aging din lume, structurat în 9 părți, 34 capitole, 446 pagini;
 - cu o concepție integrativă remarcabilă, de la geronto-geriatrie teoretică, comparată, aplicată, studiul morții (în regnul vegetal, animal și om) și prelungirea vieții până la psihiatrie, psihologie, sociologie, știință, filozofie și morală;



Ilia I. Mecinikov

- partea a 4-a *Faut-il tenter de prolonger la vie humaine?* cuprinde 5 capitole de medicină tipică anti-aging (cf. definiției și caracterizării făcute în 2003 de dr. Ronald Klatz - President of the *American Academy of Anti-Aging Medicine*); ultimele 2 capitole sunt centrate pe intestinul gros (pp. 204-216), flora intestinală patogenă, infecțioasă / nepatogenă, saprofită și prelungirea vieții prin înlocuirea florei patogene cu cea nepatogenă (pp. 216-245).

Într-un sistem trinar de relație etiologic-patogenă-terapeutică, prof. dr. I. I. Mecinikov a demonstrat:

- la flora intestinală microbiană patogenă - legătura cu o anume alimentație, cu putrefacția intestinală, intoxicația cronică a organismului, boli (cronice și degenerative) și îmbătrânirea patologică;
- la flora intestinală microbiană nepatogenă (și terapeutică) - acțiunea alimentației lactice fermentate (iaurt și lapte acru), rolul conservant, anti-toxic, detoxifiant și anti-putrefacție intestinală (fermentație: indol, fenol, butirică) al *Bacillus bulgaricus* și *Bacillus bifidus*, acțiunea lor contra infecțiilor intestinale (enterite,

entero-colite, colite), microbilor și ciupercilor patogene din intestin și corelarea cu starea de sănătate, îmbătrânire sănătoasă și longevitate.

În 1966, prof. dr. A. Aslan studiază relația microbiocenoza intestinală - sanogeneza la bătrân (Aslan, A., Jantea, F., Nicolae, D., *Recherches sur la microbiocénose intestinale et la sanogénèse chez les vieillards, 7th Int. Cong. Gerontol.*, Abstracts, Vol. 2, p. 251, Vienna, AT, 1966).

În 1988, este publicată monografia Lesnoff-Caravaglia, G., Hadjihristev, A. K., *Life-Styles for Long Life. Longevity in Bulgaria* (333 referințe bibliografice), C. C. Thomas, Springfield, IL, 1988 - un adevărat *tratat de medicină anti-aging*, scris de un medic din zona longevivă (centenară) Smolian din Bulgaria, care analizează cauzele longevității în raport cu stilul de viață. De altfel, la pag. 52, este evidențiată contribuția lui I. I. Mecinikov, primul om de știință care a reliefat rolul iaurtului în longevitatea poporului bulgar.

Faptul că 80% din sistemul imunitar este localizat în intestinul omului, că sănătatea intestinală (reducerea marcată a florei patogene; infecțiilor - bacteriene, virale, fungice; constipației, cancerului intestinal) este determinată de consumul zilnic de iaurt și lapte acru, că stimularea imunității, rezistenței și detoxifierarea (intestinului, organismului) sunt cauzate tot de permanența și constanța consumului de lactate fermentate (lactic) demonstrează rolul esențial al acestui tip de hrană pentru sanogeneza și longevitatea omului.

Știința și medicina contemporană redescoperă studiile revoluționare ale savantului I. I. Mecinikov. Rezultatele sale au trecut cu succes proba obiectivă a timpului, au rămas valabile, au fost asimilate, dezvoltate și încorporate într-o adevărată industrie a sănătății și longevității:

- o terminologie și concepte noi: probiotice, hrană probiotică, simbioza om-Lactobacilli, alimente ale longevității (longevity foods, longevity-enhancing foods);
- cercetări avansate care demonstrează (în fapt redemonstrează) rolul anti-patogenează (deosebit de util în poli-patologia vârstnicului, care îi și provoacă moartea) și rolul anti-aging al hranei probiotice;
- promovarea (și educarea societății) privind locul și ponderea probioticelor în medicina anti-aging:
 - Trenev, N., *Probiotics. Nature's Internal Healers*, Avery, New York, NY, 1998;
 - Cowden, W. L., Akbarpour, F., Dicarlo, R., Goldberg, B., *Longevity. An Alternative Medicine Definitive Guide*, Alternative Medicine, Tiburon, CA, 2001;
- un nou standard în alimentația probiotică - *Probiotic Interest Group of the National Nutritional Food Association (NNFA)* și *Natural Products Quality Assurance Alliance (NPQAA)*, USA;

- o industrie nutriceutică a *probioticelor*, *probiotice* ⊕ *prebiotice*, *probiotice* ⊕ *prebiotice* ⊕ *factori anti-aging* (de ex. Potent Probiotic Acidophilus with 100 mg Citrus Pectin conține 30 tipuri de bacterii probiotice, în cantitate de 3 miliarde de microorganisme vii / pe 1 capsulă).

② **Constantin I. PARHON - geronto-endocrinologia, geriatria și medicina anti-aging: VITAMINA E (clasa TOCOFEROLILOR)**

Savantul **acad. prof. dr. C. I. Parhon** (1874-1969) a fost un pionier și un vizionar în știința și medicina mondială, în România fiind co-fondatorul școlii de psihiatrie, creatorul școlilor de endocrinologie și geronto-geriatrie și precursor în lume al medicinei anti-îmbătrânire.

În 1948, publică o carte fundamentală în domeniu: Parhon, C. I., *Bătrânețea și tratamentul ei. Problema reîntineririi* (203 pagini, 136 referințe bibliografice, rezumat în 4 limbi: engleză, germană, franceză și rusă), Ed. de stat pentru literatură medicală, București, 1948; ulterior reeditată în lb. rusă și în lb. maghiară. Subliniem trăsăturile definitorii ale monografiei:

- aprofundează problematica, stadiul și progresul internațional, în succesiunea capitolelor - *Concepții generale, Medicina bătrânului, Diagnostic, Evoluție, Etiologie, Patogenie și Tratament*;
- evidențiază contribuția cercetării științifice românești în geronto-geriatrie - lucrările lui L. Baliff, Gr. Benetato, M. Cahane (Teză Doctorat, 1926), Gh. Marinescu și colaboratorii, I. Minea, I. Ornstein, M. Pitiș (Teză Doctorat, 1939), C. I. Parhon și colaboratorii, G. Preda, O. Sager și C. I. Urechia;
- analizează criteriologia de stabilire a duratei vieții umane normale, fiziologice - în raport cu durata creșterii, a sarcinii, cu înălțimea; vârsta sudării epifizelor; cu greutatea - creierului, protoplasmei, corpului (indicelui de cefalizare), estimând longevitatea normală a omului între 120-150 ani.

O confirmare peste timp, după aproape 60 ani, în 2005, a pionieratului C. I. Parhon, este dată de American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) care editează cartea: dr. Ronald Klatz (President of the A4M), dr. Robert Goldman (Chairman of the A4M), *121 Ways to Live 121 Years... and More! Prescription for Longevity*, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2005.

În 1955, publică: Parhon, C. I., *Biologia vârstelor. Cercetări clinice și experimentale* (26 capitole, 451 pagini, 189 referințe), Ed. Academiei Române, București, 1955. Monografia reprezintă un important progres în domeniu:

- este un veritabil *tratat românesc de gerontologie, geriatrie și medicină anti-îmbătrânire*, care înscrie și dezvoltă prioritățile și contribuțiile cercetării științifice din România în domeniu;
- capitolul 26 - *Tratamentul profilactic și preventiv al fenomenelor de îmbătrânire*, pp. 383-438, relevă studiile clinice românești cu terapiile anti-aging:

- drojdie de bere (75 g drojdie de bere lichidă, proaspătă, în doze fracționate, oral de 3 ori/zi, zilnic);
- băi cu bicarbonat de sodiu (având în vedere scăderea progresivă în îmbătrânire a pH-ului sanguin și a hidratării tisulare);
- vitamina E (naturală, extract uleios din grâu încolțit, administrare i.m., de 3 ori/săptămână);
-



Constantin I. Parhon

- novocaină (clorhidrat de procaină 2% sau 4%, viitorul Gerovital H₃, administrare i.m., de 3 ori/săptămână);
- hormoni tiroidieni (pulbere de tiroidă, comprimate de 150 mg, oral, de 2 ori/zi, 5 zile/săptămână);
- extract placentar (extract protidic din hidroliza alcalină a placentelor proaspete de porc, uscate în prealabil la 40° C în vid - metodă diferită de cea a lui V. P. Filatov);
- extract de splină (extract hidrosolubil, câte 5 ml i.m., de 3 ori/săptămână);
- în celelalte capitole sunt analizate și alte terapii experimentale anti-aging, aplicate de cercetătorii români: acid pantotenic (vitamina B₅), acizi nucleici (ADN și ARN) și extract epifizar.

Subcapitolul 26 C - *Cercetări asupra tratamentului cu vitamina E*, pp. 397-409, fundamentează utilizarea vitaminei E (α , β , γ , δ tocoferoli și tocotrienoli - sursă naturală) în terapia anti-aging (preventiv și curativ), în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare și osteoarticulare degenerative la bătrâni. Demonstrează acțiunea favorabilă la vârstnici a terapiei cu vitamina E *asupra troficității generale și în mod predominant asupra aparatului cardiovascular, sistemului osteoarticular și gangliono-limfatic (electivitate pe organele ce derivă din mezoderm)*.

Eficiența anti-aging a vitaminei E se datorează acțiunilor sale specifice (Parhon): vitamină liposolubilă, puternic anti-oxidant natural, protecție vasculară, factor contra aterosclerozei (care însoțește îmbătrânirea, mai ales pe cea patologică - vitamina E împiedicând depozitarea colesterolului și grăsimilor în intima arterelor), inducerea tendinței la normalizare a echilibrului proteic (crește raportul albumine/globuline, scăzut în îmbătrânire), efecte bio-trofice multiple asupra sistemului nervos, muscular, endocrin (care se opun celor hipo- și atrofile din senescență și care corectează carențele în vitamina E, ce provoacă o îmbătrânire rapidă și polipatologică).

Demonstrată de C. I. Parhon încă din anii '50 ca terapie anti-aging (profilactică, curativă, recuperare), vitamina E este redescoperită - în acord cu progresul științei din anii '80 - ca medicație anti-radicali liberi, scavenger, anti-stres oxidativ, deci terapie anti-aging (anti-oxidantă).

Confirmarea modernă a terapiilor cu vitamina E (liposolubilă, hidrosolubilă, naturală, tocoferoli ⊕ tocotrienoli, concentrații progresive - 100, 200, 400 și 1000 UI, singură sau în asociere cu alți anti-oxidanți, vitamine, bioelemente, factori biotrofici, plante, extracte, medicații anti-aging etc.) este susținută prin numeroase strategii terapeutice și produse farmaceutice nutriceutice (enumerăm numai câteva exemple):

- indicații terapeutice - pentru sănătatea inimii, sistemului imunitar, prostatei, pentru sănătatea anti-oxidantă, anti-stres, contra senescenței premature a celulelor, anti-aging, în tratamentul îmbătrânirii pielii, distrofiilor neuromusculare, retinopatiilor, afecțiunilor cardio-vasculare, osteo-articulare, patologiei degenerative, sterilității, avortului, impotenței (care însoțește senescența) etc.
- nutriceutice –
 - *Natural E-Complex*, Vitamin World, USA (α, β, γ, δ tocoferoli extrași din uleiuri vegetale, capsule gelatinoase moi, de 200, 400 și 1000 UI);
 - *Germe di Grano* (germeni de grâu), Aboca, Italia (Germe di Grano - *Triticum aestivum* L., concentrato oleoso - titolato in Vitamina E 0,2 %, corrispondenti a 0,78 mg di Vitamina E), capsule gelatinoase moi;
- asocierea: sisteme anti-oxidante (pentru profilaxie) ⊕ blocante selective ale canalelor de calciu, cu efecte principale vasculare (pentru terapie) în tratamentul cardiopatiei ischemice (dureroase, nedureroase, stabile, instabile), HTA și insuficienței cardiace –
 - de ex.: Amlodipină (*Norvasc* - Pfizer, USA) + supliment nutritiv *Cardiovit* (multivitamine + anti-oxidanți: vitaminele A, C, E, B₆, B₁₂, acid folic și seleniu).

③ **Ana ASLAN - geronto-geriatria, medicina biotrofică și anti-aging:
GEROVITAL H₃[®] și ASLAVITAL[®]**

Contribuția acad. Prof. Dr. Ana Aslan (1897-1988) la elaborarea conceptelor în domeniu, la fundamentarea mondială și instituționalizarea geronto-geriatriei - ca știință și disciplină medicală - este relevată amply în capitolul anterior.

În plus, atât prin descoperirea și aplicarea cu succés a primului medicament din lume anti-îmbătrânire și inductor de longevitate - *Gerovital H₃[®]*, cât și prin mișcarea mondială de idei și creație pe care a generat-o în domeniu și pe care se construiește în prezent industria farmaceutică și nutriceutică de profil, savantul român Ana Aslan a devenit în viață unul din „stâlpii mondiali” ai medicinei anti-aging și științelor longevității.

Contribuția românească de excelență la progresul și dezvoltarea științei și medicinei mondiale - în gerontologie, geriatrie, anti-îmbătrânire și longevitate - este demonstrată fără echivoc de *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan (în 1956 primul medicament geriatric din lume, esterul di etil amino etanolului cu acidul para amino benzoic). Valoarea sa științifică excepțională este demonstrată de următoarele fapte:

- a trecut cu succes proba timpului, studiilor și verificărilor independente, *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan, România fiind aplicat în prezent ca terapie și profilaxie anti-aging în sute de clinici și sanatorii din întreaga lume, iar la peste 40 ani de la introducerea în terapia anti-îmbătrânire, în anii 2000 este asimilat în clasa nutriceuticelor și deci vândut în magazine și farmacii fără prescripție medicală (rețetă);
- *Gerovital H₃[®]* a generat o nouă clasă de medicamente eu- și bio-trofice anti-aging pe bază de novocaină: *Aslavital[®]* (România), *K.H.3[®]* (Germania), *Gero-Vita G.H.3.* (Canada) etc.;



Ana Aslan

- di etil amino etanolul (alcoolul din esterul procaină), cât și precursorul / metabolitul său (di metil amino etanol), au devenit substanțe princeps (ca atare, în combinații sau altfel substituite) ale unor noi clase de medicamente anti-aging, psihotrope, neurotrope sau nutriceutice;
- acidul p-amino benzoic (acidul din esterul procaină, Vitamina H' sau B_x, component al acidului folic = vitamina Bc sau M; ambele vitamine H' și Bc fiind componente ale grupului vitaminic B) a devenit cap de serie (ca atare, în combinații nutriceutice sau modificat prin substituții chimice) în noi clase de medicamente anti-aging, neurometabolice, neurovasculare sau nutriceutice;
- *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan, a determinat și o altă nouă clasă terapeutică farmaceutică-nutriceutică anti-aging - medicația scavenger, anti-oxidantă, anti-stres oxidativ, larg utilizată în toată lumea la nivelul anilor 2000 (di etil amino etanolul este și captator, neutralizator metabolic de radicali liberi, specii reactive ale oxigenului și azotului).

Ca pionier și fondator al medicinei anti-îmbătrânire și științelor longevității, acad. Ana Aslan, România a realizat excelența în domeniu la nivel mondial - în creație, inventică, biologie, medicină, terapie și instituționalizare:

- ① medicamentele originale românești anti-aging: *Gerovital H₃[®]* (1956, primul din lume) și *Aslavital[®]*;
- ② diversificarea terapeutică și farmaceutică a celor 2 produse românești anti-aging:
 - *Gerovital H₃[®]*: drajeuri și fiole; creme, loțiuni, șampoane;
 - *Aslavital[®]*: pentru adulți - drajeuri și fiole; pentru copii - drajeuri;
- ③ *metoda originală anti-aging Prof. Dr. Ana Aslan*: terapia profilactică și curativă a fenomenelor de îmbătrânire, împreună cu terapia și recuperarea în polipatologia (degenerativă) asociată îmbătrânirii patologice;
- ④ înființarea în 1952, conducerea timp de 36 ani, până în 1988 (când s-a stins din viață la 91 ani) și dezvoltarea continuă a primei instituții de profil din lume - *Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie Ana Aslan*, București, România;
- ⑤ integrarea din anii 1950 a cercetării științifice multidisciplinare gerontogeriatrică cu asistența medicală a omului bătrân și bolnav și integrarea cercetării multidimensionale a medicamentelor anti-aging originale românești, de la nivel experimental și farmaceutic la clinica vârstnicului, polipatologiei asociată îmbătrânirii și terapiilor anti-aging / geriatrie, în trepidul profilaxie → terapie → recuperare;
- ⑥ fundamentarea, în anii '50 - '60 din secolul trecut, a conceptelor cardinale moderne actuale din medicina anti-aging și științele longevității:
 - conceptul holistic de *geronto-profilaxie* (*Decalogul Anei Aslan*) include la nr. 10 - terapia anti-îmbătrânire cu *Gerovital H₃[®]*;

- strategia integrativă de bătrânețe sănătoasă, activă, utilă, longevivă (materializată și prin crearea - 1986 și funcționarea *Universității Vârstei a Treia*, Roman, Moldova, România);
- ⑦ și nu în ultimul rând personalitatea sa titanică, care a revoluționat știința, inventica, biologia, medicina, terapia și industria de profil și prin care acad. Ana Aslan a devenit în întreaga lume o instituție și un model, simbol și speranță pentru vârstnici.

Autorul mondial al primei terapii și medicații anti-aging, *Gerovital H₃*[®] - Prof. Dr. Ana Aslan, *vitamin-like eutrophic and regenerative factor in the curative and prophylactic treatment of aging phenomena and of trophic disorders*, este prezentat în documentate și actualizate Monografii de produs (sinteze terapeutice):

- Aslan A., Vrăbiescu, Al., David, D., *Gerovital H₃*[®] (*Original product of Prof. dr. Ana Aslan*), Industrial Central Office of Drugs, Bucharest, RO, 1971 - 46 pagini, 132 referințe bibliografice;
- Aslan A., Vrăbiescu, Al., David, D., *Gerovital H₃*[®] (*Produit original du Prof. dr. Ana Aslan*), Chimimportexport, Bucharest, RO, 1975 - 12 capitole, 80 pagini, 181 referințe bibliografice;
- Aslan A., Vrăbiescu, Al., David, D., *Gerovital H₃*[®] (*Original product of Prof. dr. Ana Aslan*), National Institute of Gerontology and Geriatrics & Ministry of Chemical Industry, Bucharest, RO, 1977;
- Aslan A., Vrăbiescu, Al., *Gerovital H₃*[®] (*Original product of Prof. Dr. Ana Aslan*), Industrial Central for Medicinal Drugs and Cosmetics, Bucharest, RO, 1987 - 11 capitole, 80 pagini, 165 referințe bibliografice.

Multiplele studii românești care au certificat timp de jumătate de secol rezultatele, eficiența și valoarea terapeutică a medicamentului *Gerovital H₃*[®] au fost publicate în numeroase reviste de specialitate (selecție):

- în România - în limbile engleză și franceză:
 - *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics* (de la apariția sa în 1980, cu precădere în perioada 1980-1990 și apoi până în prezent);
 - *Prof. Dr. Ana Aslan (biographical data; titles and distinctions; medical, scientific, social activities; titles of the scientific papers - 259 papers)*, 56 pp., Ministry of Chemical Industry, Bucharest, RO, 1980;
 - *Revue Roumanie de Biochimie*, 24(2): 107-202, 1987 (Special Issue: *1st Symposium on procaine effects at the cellular level*, Bucharest, RO, July 4, 1986);
 - *Seminars in Biophysics*, 4: 1-194, Central Institute of Physics, Bucharest, RO, 1987;
 - *Revue Roumanie de Biochimie*, 25(3): 187-294, 1988 (Special Issue: *2nd Symposium on procaine effects at the cellular level*, Jassy, Romania, October 15-17, 1987);

- Vrăbiescu Al., Arcan, V., Gusic, V. (eds.), *The National Institute of Gerontology and Geriatrics. Scientific Works. Titles, Authors, Sources. Chronological Presentation 1946-1988*, 206 pp., IMECO, Bucharest, RO, 1988;
- Aslan, A. (ed.), *The National Institute of Gerontology and Geriatrics*, 3 parts, 24 chapters, 161 pp., The Ministry of Health & Chimica, Bucharest, RO, 1988.
- în străinătate - în limbile engleză, germană, franceză, italiană, spaniolă și rusă:
 - *Gerontologia* (Basel), *Gerontologia Clinica*, *Acta Gerontologica*, *Consultants Bureau* (New York, NY), *Journal of Gerontology*;
 - *Therapeutische Umschau*, *Therapiewoche*, *Schw. Med. Wochenschr.*, *München. Med. Wochenschr.*, *Medizin. Klinik, Prakt. Arzt*, *Arzneimittelforschung*, *Zeitschr. Ges. Inn. Med.*, *Int. Zeitschr. Prophylakt. Med. Sozialhygiene*, *Prophylaxe*, *Prophylaxe und Therapie*, *Physikalische Medizin und Rehabilitation*;
 - *Revue Française de Gérontologie*;
 - *Minerva Medica* (Torino), *Giornale di Gerontologia* (Firenze, Torino), *Folia Medica* (Napoli);
 - *Sovietskaia Medicina*.

Este foarte important de a fi evidențiat că, în perioada anilor '50 - '90 din secolul trecut, fenomenul: anti-îmbătrânire - *Gerovital H₃*[®] - Prof. Dr. Ana Aslan - România a avut un impact mondial remarcabil, reprezentând prin progresul și dezvoltarea ulterioară a domeniului *revoluția anti-aging A. Aslan - România* în gerontologie, geriatrie, medicina anti-îmbătrânire și științele longevității (selecție):
- în România - cărți, lucrări, congrese, confirmări și distincții multiple medicale, academice și guvernamentale -
 - Berghoff, E., Berghoff, L., *Ana Aslan - Altwerden ohne Altern*, Wissenschaft Verlag, Bucharest, 1973;
 - Kiseleff, A., Barbu, E., *Doctor Sapse și odiseea Gerovitalului*, 130 pp., Ed. Litera, București, RO, 1977;
 - Kiseleff, A., Barbu, E., *Doctor Alfred Sapse (istoria, lupta și triumful Gerovitalului)*, 231 pp., Ed. Științifică și Enciclopedică, București, RO, 1980;
- în străinătate - organizații guvernamentale și non-guvernamentale, instituții și cercetări independente, personalități și oficialități științifice și medicale, evaluări și lucrări independente, sisteme informatice globale, cărți (în exclusivitate cu *Gerovital H₃*[®] - Prof. Dr. Ana Aslan sau capitole privind *terapia și metoda anti-aging Prof. Dr. Ana Aslan*), reviste, congrese și conferințe internaționale -
 - Marx, H., *H₃ in the Battle Against Old Age*, 1st & 2nd ed., Plenum Press, New York, NY, 1960 & 1978;

- Blumenthal, H. T. (ed.), *Medical and Clinical Aspects of Ageing*, pp. 272-292, Columbia University Press, New York, NY, 1962;
- Franklin, O., *H₃*, A. Barker, London, 1964;
- Rockstein, M., Sussman, M. L., Chesky, J. (eds.), *Theoretical Aspects of Aging*, Academic Press, New York, NY, 1974;
- Bailey, H., *GH3: Will it Keep You Young Longer?*, 11th ed., Bantam Books, Des Plaines, IL, 1977;
- Palaiseul, J., *Tous les espoirs de guérir*, J'ai lu, Flammarion, Paris, 1977;
- von Buttler, J., *Le rêve de longévité*, R. Laffont, Paris, 1977;
- *Rom-Amer Pharmaceutical Ltd*, President Alfred T. Sapse M.D., Beverly Hills, CA, USA;
- *Man's Frontiers Foundation*, Executive Director Herbert Bailey, Sandy Hook, CT, USA;
- numeroase personalități ale științei americane au confirmat acțiunile anti-îmbătrânire și au demonstrat eficiența terapeutică a medicamentului românesc anti-aging / psiho-neuro-geriatric *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan -
 - William W. K. Zung (autorul instrumentelor devenite clasice în evaluarea depresiei: *Zung Self-Rating Depression Scale* - 1965 și *The Depression Status Inventory* - 1972);
 - Samuel Gershon (autoritatea care a introdus psihotropul *Litiu* în terapia psihiatrică din Australia și ulterior în USA prin FDA, țară unde *litium-terapia* s-a aplicat după mai mult de 20 ani de când este folosită în întreaga lume și coautor al altui foarte utilizat instrument de evaluare în psihogeriatric - *Global Assessment of Psychiatric Symptoms*, GAPS - 1978);
 - John E. Overall (autorul celei mai utilizate scale de evaluare psihiatrică în întreaga lume - *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS - 1962 și consultant al US-FDA); și
 - alte numeroase somități și specialiști în gerontologie, geriatrie, neuroștiințe, neuro-psiho-geriatric și în evaluarea noilor medicamente: Sidney Cohen, Morton L. Kurland, Thaddeus Samorajski, Bert M. Zuckermann, Leonard Cammer, Max Hayman, M. David MacFarlane, Josef P. Hrachovec, Paul Gordon, Keith S. Ditman, Tom M. Yau, J. Earle Officer, Luigi Bucci, Richard Baker, John C. Saunders;
- în prestigioase reviste științifice bio-medicale americane și internaționale a fost certificată valoarea terapeutică a *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan - *Journal of Gerontology, Geriatrics, Journal of the American Geriatrics Society, Journal of Neuropsychiatry, Psychosomatics, Current Therapeutic Research, The Physiologist, Federation Proceedings*;

- la numai 20 ani de la introducerea ca terapie anti-aging - situație la nivelul anului 1976, *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan era aprobat legal de autoritățile medicale din 66 țări de pe toate continentele (neautorizat de USA și Canada) și folosit de milioane de oameni - ambulator sau în clinici;
- la peste 40 ani de terapie mondială anti-aging cu *Gerovital H₃[®]* - Prof. Dr. Ana Aslan, în USA și Canada nu a mai fost nevoie de verificările și aprobările *Food and Drug Administration (FDA - USA)*, deoarece medicamentul a fost trecut în clasa nutriceuticelor;
- după 40 ani de tratamente aplicate practic în toată lumea cu *Gerovital H₃[®]*, Canada și USA își fabrică propriile nutriceutice pe bază de *Gerovital H₃[®]* denumite *Gero-Vita G.H.3.*, produse de Gero Vita International (The Worldwide Leader in Nutrition), Toronto, Ontario, Canada, www.gvi.com și de Medi-Plex Physicians (Nutrition Network), Marina del Rey, CA, USA, www.medi-plex.com;

* surprinzătoare sunt 2 realități obiective -

- ① schimbarea totală de atitudine și adoptarea unor hotărâri oficiale fundamentale: de la respingerea medicamentului *Gerovital H₃[®]* (prin FDA - USA) la acceptarea, fabricarea și comercializarea lui ca nutriceutic (în Canada, USA și Anglia);
 - ② asemănarea până la identitate între denumirea medicamentului *Gerovital H₃[®]* (România) și denumirile de firmă / producător *Gero Vita* (Canada) și de medicament *G.H.3.* (Canada și USA);
- www.antiaging-systems.com - Les Autelets, Great Britain, Europe - /extract/aslan10.htm; /extract/geroclassic.htm; /extract/gerocognitive.htm; /extract/geroh3.htm.

Dimensiunea și ceea ce reprezintă „revoluția” anti-aging Ana Aslan a fost repede înțeleasă și valorificată de numeroase persoane și oficialități, instituții și organizații, societăți și țări din întreaga lume, care - pe „fenomenul” *Gerovital H₃[®]* și metoda anti-aging Prof. Dr. Ana Aslan - au globalizat, mondializat „afacerea” Aslan, comercializând (vânzând) reputația, reprezentativitatea, faima, interesul, numele, rezultatele și prestigiul *Gerovital H₃[®]* și terapiei Ana Aslan. Practic a explodat, s-a multiplicat și generalizat dezvoltarea în domeniu pe tot globul sub toate aspectele și implicațiile, de folosire abuzivă, piraterie, contrafacere și furt intelectual-industrial:

- zeci de medicamente (cu sau fără novocaină), cu aceeași compoziție sau „îmbunătățite”, variante cu diverse adausuri (substanțe, nutriceutice etc.) și zeci de denumiri, identice cu *Gerovital H₃[®]* sau ușor modificate, dar cu același mesaj clar anti-aging, de longevitate și vitalitate - *Non-Drug Gero-Vita G.H.3. The best anti-aging strategy ever produced; GH₃ is a remarkable health product from Europe's leading; Gerovital Direct: GH₃, Gerovita; GH₃ Gold; GH₃ Advance; K.H.3[®]; Gerovital - Natura - Viga; Vitacel 7 - Gerovital GH7; Gero H3;*

- zeci de medicamente contrafăcute sub denumirea - marca *Gerovital H₃*[®] - Prof. Dr. Ana Aslan;
- zeci de firme (*Ana Aslan International Holding, Gerovital Direct etc.*); zeci de site-uri pe Internet (mondializarea informației); zeci de instituții, academii, asociații; sute de clinici (în Spania sunt patru) și sanatorii pe toate continentele, care sunt denumite prin combinațiile *Ana Aslan, Gerovital, Gerovital-Aslan* și care utilizează *medicamentele, metoda și curele Prof. Dr. Ana Aslan*;
- folosirea neautorizată a numelui, fotografiei și semnăturii originale în facsimil Prof. Dr. Ana Aslan, pentru a-și desăvârși credibilitatea și reprezentativitatea (în realitate pirată) ale „fenomenului” Aslan;
- „implementarea agresivă și extinderea totală”, foarte profesională, dar frauduloasă a „brandului” *Gerovital H₃*[®], *Aslan, anti-aging, longevitate* (de drept și de fapt brand exclusiv al României) pe toate meridianele și în toate domeniile posibile: medical, terapeutic, farmaceutic, nutrițional - nutriceutic, turistic (turism medical, balnear, fizioterapic, SPA, anti-aging, de revitalizare și longevitate), marketing, advertising.

În concluzie, în a doua jumătate a secolului XX, savantul român Ana Aslan, geronto-geriatria românească și prioritățile ei mondiale - primul Institut de Gerontologie și Geriatrie din lume (1952), medicamentul *Gerovital H₃*[®] - primul medicament anti-aging în știință și medicină (1956), terapia și curele anti-aging Prof. Dr. Ana Aslan, instituționalizarea și dezvoltarea cercetării, profilaxiei, medicinei și terapiei omului vârstnic, determinarea unui progres internațional accelerat în domeniu - au reprezentat pentru străinătate - numele, prestigiul, performanța, geniul și imaginea României în lume.

De aceea, în prezent, la începutul secolului XXI, în respectul pentru identitatea, tradiția și propriile valori naționale cât și prin istoria adevărată a științei și medicinei mondiale - societății, oficialităților românești și forurilor științifice, medicale, de inventică, universitare și academice ale țării le revine datoria de onoare:

- de a menține, dezvolta, diversifica și extinde în România - țara sa de origine, întreaga și multipla „moștenire” Aslan - școala, concepția, strategia, remediile, metoda, terapia și instituțiile create și dezvoltate de Prof. Dr. Ana Aslan;
- de a restabili și recupera statutul de drept și de fapt al proprietății intelectuale-industriale Ana Aslan România - numele, mărcile și medicamentele (*Gerovital H₃*[®] și *Aslavital*[®]), metoda și terapia anti-aging Prof. dr. Ana Aslan;
- de a restitui la nivel mondial în istoria, știința, medicina și industria farmaceutică - nutriceutică, în medicina anti-aging și științele longevității - care folosesc și dezvoltă descoperirile, experiența, realizările și strategiile Ana Aslan, România - rolul său fundamental, locul ei de pionierat și excelență, recunoașterea obiectivă și înscrierea valorii contribuțiilor sale în domeniu.

④ **Simion OERIU și Ion OERIU - biostimularea, biogerontologia și homeostazia anti-aging: c l a s a FOLCISTEINELOR® - U (umană), A (animală) și P (plante, vegetală)**

Prof. dr. S. Oeriu (1902-1976) și Dr. chim. I. Oeriu au fundamentat - la nivelul anilor '50 - '70 rolul esențial al grupărilor tiolice / disulfurice în funcționarea sistemelor și mecanismelor homeostatice anti-îmbătrânire în biologie și medicină (patologie și terapie).

Cercetările Școlii Oeriu au stabilit că îmbătrânirea (normală și patologică) provoacă o dismetabolie generală, progresivă și amplificată cu înaintarea în vârstă, tradusă prin 3 mecanisme anti-homeostatice (dezechilibre biochimice, dismetabolii) specifice:

- scăderea / pierderea grupărilor metilice (metionină, S-adenozil-L-metionină, colină, acetilcolină etc.) și a proceselor metabolice de metilare (enzime: trans metilaze, trans hidroxi metilaze, trans formilaze, trans acilaze etc.; sinteza hormonilor / neuromediatorilor: adrenalina, acetilcolina, melatonina etc.; metilarea: lipidelor, proteinelor, coenzimelor, acizilor nucleici etc.);
- scăderea / pierderea grupărilor tiolice, -SH, reduse (cisteină și derivați de cisteină: N-acetil cisteină, pantotenil cisteină, glutation-SH, CoA-SH, acid lipoic-SH), a proceselor de reducere (active metabolic, donatoare de grupări -SH și dehidrogenaze: NADH₂, NADPH₂, FMNH₂, FADH₂) și a proceselor de detoxifiere (contra radicalilor liberi, substanțelor oxidante, metale grele, derivați halogenați, compuși homeo / heterociclici, conservanți alimentari, substanțe cancerigene etc.);
- concomitent cu acumularea / creșterea grupărilor disulfurice, -S-S-, oxidate (cistină, glutation-S-S-), a proceselor de oxidare (rigidizare și scădere metabolică, exces de grupări -S-S-), a reziduurilor metabolice / subcelulare insolubile (proteine, enzime, pigmenți lipofuscinici și ceroidici etc.), a proceselor de intoxicare (cu aceleași toxice metabolice - de stres, îmbătrânire, intestinale, alimentare, profesionale, accidentale - epurate prin procesele de detoxifiere, care consumă grupările tiolice, -SH, reduse).

Parcursul ontogenezei normale (tânăr → adult → bătrân: vârsta a treia → vârsta a patra) și patologice (boli organice, degenerative) se caracterizează prin acumularea legăturilor disulfurice intra- și inter-moleculare, care este și cauză și efect al scăderii (oxidării) grupărilor tiolice. Sunt dereglate în cascadă procesele redox (energetice), sunt provocate tulburări în sinteza și degradarea tioaminoacizilor și a aminoacizilor liberi care participă la metabolismul acestora, sunt blocate/consumate grupările -SH (active metabolic), cresc legăturile -S-S- (oxidate) între complexe proteice/enzimatic, provocând creșterea stabilității (insolubilizării) lor, reducerea capacității dinamice, scăderea potențialului de biosinteză și de autoreînnoire / regenerare metabolică - subcelulară - celulară.

Acest fenomen biologic general (la oameni, animale și plante) se amplifică dismetabolic prin tulburări în activitatea enzimelor tiolice, a vitaminelor - coenzime (în special a celor incluse în sinteza enzimatică), prin dereglări în activitatea și sinteza hormonilor / neuromediatorilor și prin noi dismetabolii propagate în serie (glucidice, lipidice, protidice, ale acizilor nucleici, energetice), care duc la progresia unei stări de hipoanabolism, cuplată cu o stare de hipercatabolism.

În baza descoperirii și caracterizării dismetaboliilor tiolice / disulfurice și a celor privind demetilarea în procesele de îmbătrânire și boală, prof. dr. S. Oeriu și dr. chim. I. Oeriu au creat o terapie biologică, metabolică și homeostaziantă deosebit de eficientă împotriva senescenței și patologiei dismetabolice $-\text{CH}_3 (-) / -\text{SH} (-) / (+) -\text{S-S-}$: *Folcisteina U[®]* (prof. dr. S. Oeriu și dr. chim. I. Oeriu).

Folcisteina U[®] este un donator ortomolecular de grupări $-\text{SH}$ active metabolic (protejate anti-oxidativ / mascate metabolic prin ciclizare în acid tiazolidin carboxilic), potențate prin acid folic și stabilizate cu sulfosalicilat de litiu și calciu.



Simion Oeriu

Integrând universalitatea cauzală etio-patogenică a dismetaboliilor tiolice / di-sulfurice - la om, regnul animal și cel vegetal, Școala Oeriu a extins terapia, prin diversificarea în 3 direcții a clasei Folcisteinelor - medicamente originale românești, noutăți mondiale în domeniu, brevetate ca invenții în România și în străinătate: Folcisteina U[®] (umană), Folcisteina A[®] (animală), Folcisteina P[®] (plante).

Aceeași universalitate, cauză → efect determină în replică terapeutică spectrul larg și eficiența deosebită a medicamentului ortomolecular, biologic, metabolic Folcisteina U[®] în îmbătrânire, patologie și polipatologia vârstnicului, în

profilaxie, terapie și recuperare, la bărbat și femeie, de la tânăr, la adult și mai ales la bătrân:

- terapia oboselii, a patologiei nevrotice (neurastenii), trofic general, biostimulator, crește rezistența organismului, imunostimulare;
- decelerarea îmbătrânirii, activare cerebrală neurometabolică, redresarea funcțiilor cognitive (memorie, atenție, gândire, performanță cognitivă), lipofuscinoliză, protecție mitocondrială;
- profilaxia aterosclerozei, scade lipidemia și colesterolul;
- terapia tulburărilor endocrine: menopauză, andropauză, tulburări de dinamică sexuală, impotență, prostatită;
- hepatoprotecție și regenerare hepatică în: hepatite cronice - toxice, virale și ciroză hepatică;
- radioprotecție, medicație scavenger (anti-radicali liberi) și anti-oxidantă;
- boli reumatice și de colagen: reumatism cronic, degenerativ, poliartrite, sclerodermie;
- trofic specific pentru piele și fanere: în alopecie etc.

Cele peste 250 lucrări, cuprinzând rezultatele priorităților științifice înscrise de Școala Oeriu, de terapia anti-aging și a bolilor dismetabolice, cu substanțe donatoare de grupări -SH bioactive metabolic, clasa Folcisteinelor U, A, P:

- au fost publicate în numeroase reviste științifice internaționale - *Journal of Gerontology*, *Experimental Gerontology*, *Gerontology*, *Chemotherapy*, *Zeitschrift für Alternforschung*, *Revue Française de Gérontologie*, *Giornale di Gerontologia*, *Acta Biologica et Medica Germanica*, *Deutsche Gesundheitswesen*, *Biokhimiia*, *Uspekhi Sovremennoi Biologii*, *Folia Biologica*, *Zentralblatt für Veterinärmedizin* etc.; și
- în prestigioase monografii și tratate de specialitate - *Biological Aspects of Aging* - 1962, *Advances in Gerontological Research*, vol. 1 - 1964, *Grupările tiolice și rolul lor în biologie* - 1977 etc.;
- * ca autoritate în domeniu, prof. dr. doc. S. Oeriu a fost ales (singurul român) în *Editorial Board* al prestigioasei Reviste internaționale *Mechanisms of Ageing and Development* (Editor-in-chief: marele gerontolog american B. L. Strehler, Los Angeles, CA, USA), publicată în cooperare cu *Association for the Advancement of Aging Research*.

Tratatul: Oeriu, S., Oeriu, I., *Grupările tiolice și rolul lor în biologie*, Ed. Academiei, București, 1977 (332 pagini, cuprins și rezumat în limba engleză):

- înscrie prioritățile românești și un important progres în bio-medicina și știința mondială;
- realizează o analiză integrativă (sistemică): de la bacterii, celule animale (membrane, compuși -SH și -S-S-, proteine, lipide, enzime, hormoni, vitamine, metabolism energetic, imunitate), la om (sanogeneză, îmbătrânire, patogeneză), animale și plante;

- relevă strategia cauzală anti-aging: etiologie-patogenie-terapie, integrează rezultatele experimentale (pe animale) cu cele clinice (în patologia umană) și demonstrează universalitatea terapiei - clasa Folcisteinelor U, A, P - om, regnul animal și cel vegetal, în cele 6 capitole: grupările tiolice și implicațiile lor în procesele biologice; dismetaboliile –SH; biologia grupărilor tiolice; cercetări experimentale și clinice; cercetări experimentale privind acțiunea substanțelor cu grupări tiolice la taurine, suine și păsări; cercetări experimentale privind acțiunea substanțelor cu grupări tiolice la plante; grupările tiolice - factorii esențiali în combaterea foamei de proteine; iar
- rezumatul în limba engleză reprezintă o strălucită sinteză a progresului românesc, a dimensiunii problematicei și valorii terapiei - Thiolic groups in biological chemistry, cu 4 subcapitole (thiolic groups in: cytology and morphogenesis, medicine, zootechny and veterinary medicine, agriculture);
- demonstrează (pp. 174-177) teoria $\oplus$ concepția (enunțată în 1954) *Cross-linkage-Oeriu* (latura etio-patogenă) și medicația anti-aging - *Factori tiolici cu electron releasing groups* și *Frozen-groups ale substanțelor –SH* (latura terapeutică), reprezentată de clasa Folcisteinelor U, A, P.

Fundamentarea, experimentarea, evaluarea clinică și producția (industria medicamentului din România) Folcisteinei U[®] (prof. dr. S. Oeriu) a rezultat, pe parcursul a 17 ani (1951-1967), dintr-o vastă colaborare interdisciplinară:

- studii experimentale (peste 40000 șobolani, 30000 șoareci, 1300 iepuri, 2000 cobai, pisici, câini) - toxicitate, studii farmacologice - farmacodinamice - farmacocinetice etc.;
- cercetări clinice (multicentrice, efectuate în 14 clinici universitare și institute medicale) - cuprinzând peste 5000 vârstnici și bolnavi cu tulburări hepatice, hormonale, sexuale, ale prostatei, neuro-psihice, dermatologice, reumatice etc.;
- studii farmaceutice (de laborator și industriale, analitice și tehnologice) - privind cele 2 forme de administrare la om: drajeuri și fiole;
- * Oeriu, S., Oeriu, I., *The Monography of Folcisteina U[®]* (original product of prof. dr. S. Oeriu), 31 pp., Industrial Central of Drugs, Bucharest, Romania, 1972;
- * Oeriu, S., Oeriu, I., *La Monographie du Produit Folcisteina U[®]* (produit original du prof. dr. S. Oeriu), 33 pp., Centrale Industrielle de Médicaments, Bucarest, Roumanie, 1972.

Concepția, teoria și terapia anti-aging (Folcisteina U[®]) - S. Oeriu, România:

- au fost susținute științific de valoroase studii și lucrări ale marilor gerontologi ai lumii, din USA – B. L. Strehler, A. Mildvan, 1960 și URSS - S. A. Medvedev, 1962 și 1963;
- reprezintă veriga terapeutică anti-aging, anti-geriatrică, anti-patogenie și prolongevitate S. Oeriu (România), la secvența etio-patogenică *Free radical theory of aging and disease* D. Harman (USA), *Diseases of free radicals* D. Harman (USA), *Diseases of oxidative stress* R. Cutler (USA);

- au fost dezvoltate și diversificate în terapii similare (donatoare de grupări –SH, anti-oxidante) și într-o industrie de noi medicamente și nutriceutice (ca substanțe individuale, derivați sau combinații);
- * selecție din grupa cisteinei –
 - acid tiazolidin-4-carboxilic (cisteină ciclizată, protejată anti-oxidare) - hepatoprotector;
 - acid 2-fenil-carboxil-metil tiazolidin-4-carboxilic - stimulant al leucopoiezei;
 - L-cisteină - aminoacid semiesențial, detoxifiant, în medicamente cicatrizante, pentru piele, păr și unghii;
 - N-acetil-L-cisteină (trofic corneei, antidot în intoxicația cu acetaminofen) și S-(carboximetil)-L-cisteină - ambele mucolitice și expectorante;
 - N-(N-L- γ -glutamil-L-cisteinil)-glicocol (L-glutation; glutation-SH; GSH; tripeptid) - este unul din cei 5 anti-oxidanți esențiali, care asigură funcționarea „rețelei anti-oxidante” fundamentale a organismului uman (formată din acid α -lipoic, vitamina E, vitamina C, glutation-SH și coenzima Q₁₀);
- * selecție din grupa metioninei –
 - L-metionină - aminoacid esențial, sursa de biosinteză a cisteinei, rol esențial în procesele metabolice de transmetilare (prin SAME), hepatoprotector, detoxifiant, antidot (în intoxicația cu acetaminofen), antiulceros, acidifiant al urinei;
 - selenometionină (Se-metionină) - sursă de seleniu organic (anti-oxidant) și de metionină;
 - S-metil metionină (vitamina U) - antiulceroasă;
 - S-adenozil metionină (metionină activă, SAME) - donatorul metabolic activ de grupări –CH₃ (metil), antidepresiv, antireumatic, anti-colastază intrahepatică;
- * selecție din combinații –
 - *Maximum Anti-Oxidant Formula* (Vitamin World, USA) asociază, pe lângă cele 19 componente, și: L-Cysteine Hydrochloride 50 mg, N-Acetyl-Cysteine 5 mg, L-Seleno methionine 50 mcg și L-Glutathione 1 mg;
 - *More Than a Multiple - Whole Food Concentrates* (Vitamin World, USA) asociază, pe lângă cele 60 componente și: N-Acetyl-Cysteine 30 mg, L-Methionine 37,5 mg, Zinc Mono methionine 10 mg, L-Seleno methionine 200 mcg și L-Glutathione 10 mg.

⑤ **Corneliu E. GIURGEA - neuro-psiho-farmacologia, activarea cerebrală /
nootropă și neuro-psiho-geriatria:
PIRACETAM (DCI) / NOOTROPIL® și clasa
RACETAMILOR**

Personalitatea, creația și progresul înscris în știința și bio-medicina mondială de **prof. dr. Corneliu E. Giurgea** (n. 1923 în România, din 1962 în Belgia, d. 1995 în Belgia) precum și la fundamentarea și dezvoltarea acestui domeniu sunt atestate prin elaborarea următoarelor concepte și invenții:

① **conceptul și strategia *anti-aging*:**

- Experimental behavioral pharmacology of gerontopsychopharmacological agents (Ch. 11, pp. 461-492), in: F. Hoffmeister, G. Stille (eds.), *Psychotropic Agents*, Vol. 55, Part II (*Anxiolytics, Gerontopsychopharmacological Agents and Psychomotor Stimulants*), Springer, Berlin, DE, 1981;
- *Le vieillissement cérébral: normal et réussi, le défi du XXI^e siècle. Psychologie et sciences humaines*, P. Mardaga, Bruxelles, 1993 (Monografie de referință în literatura științifică mondială, care fundamentează științele longevității);

② **conceptul și terapia *nootropă*:**

- *Fundamentals to a Pharmacology of the Mind*, C. C. Thomas, Springfield, IL, 1981 (Tratat de pionierat și referință în știința și medicina mondială, structurat în 10 capitole, 446 pagini și 866 referințe bibliografice);
- The next decade in drug treatment of cognitive disorders, pp. 137-146, in: G. Racagni, J. Mendlewicz (eds.), *Treatment of Age-Related Cognitive Dysfunction: Pharmacological and Clinical Evaluation*. International Academy for Biomedical and Drug Research, Karger, Basel, CH, 1992;
- membru în *Editorial Advisory Board* al *Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry* (An International Research, Review and News Journal), Pergamon Press, Oxford, GB;

③ **remediile (*invenții, medicamente, nutriceutice*) nootrope/anti-aging (nootropics, anti-hypoxic agents, cerebro-metabolism activators, memory and cognitive enhancers, smart drugs):**

- *piracetam* (DCI), 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide - Eur. Pat. 1964 și
- *etiracetam* (DCI), (R)-alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide - US. Pat. 1987.

Importanța și valoarea în terapie a piracetamului (Nootropil®) este redată în Monografiile produsului (sinteze preclinice-clinice) - selecție:

- van Hoof, H. (ed.), *Nootropil®. Basic Scientific and Clinical Data*, 4th revised ed., UCB-Pharmaceutical Division, Brussels, BE, 1980 - 6 capitole, 27 subcapitole, 224 pagini, 298 referințe bibliografice;
- Packard, B., Deberdt, W., van Vleymen, B., *Nootropil® Monograph*, UCB-Pharma, Braine-l'Alleud, BE, 1995 - 6 capitole, 15 subcapitole, 62 pagini (A4), 118 referințe bibliografice.



Corneliu E. Giurgea

Semnificația și eficacitatea terapeutică a Piracetamului (Nootropil®) - mai ales ca medicație anti-aging și geriatrică - este prezentată în sute de lucrări și zeci de sinteze (selecție):

- UCB-Pharma, *Nootropil® in the treatment of early symptoms of: Alzheimer disease (AD), or senile dementia of Alzheimer type (SDAT), or multi-infarct dementia (MID)*, UCB-Pharma, Braine-l'Alleud, BE, 1989;
- Vernon, M. W., Sorkin, E. M., Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders, *Drugs & Aging*, 1(1): 17-35, 1991;
- Dierckx, R. (ed.), *Nootropil® in Stroke*, UCB-Pharma, Braine-l'Alleud, BE, 1992;
- Janka, Z. (ed.), *Nootropil® - New Concepts and Perspectives in Cerebral Ageing*, 15th International Congress of Gerontology, Budapest, HU, 1993;
- UCB-Pharma, *Nootropil® - A Drug Active in Aphasia*, UCB-Pharma, Braine-l'Alleud, BE, 1995.

Concepția - strategia - terapia nootropă/anti-aging - Piracetam/clasa Racetamilor au fost confirmate, dezvoltate și extinse prin numeroase studii experimentale (animale de laborator), clinice (patologia umană, cu precădere psiho-neuro-geriatrică, neurologia, psihiatria), analize și sinteze, publicate în reviste și monografii în întreaga lume (selecție):

- Hoffmeister, F., Stille, G. (eds.), *Psychotropic Agents*, vol 55, Part II (*Anxiolytics, Gerontopsychopharmacological Agents and Psychomotor Stimulants*), pp. 407-778, Springer, Berlin, DE, 1981;
- Wheatley, D. (ed.), *Psychopharmacology of Old Age*, Oxford Univ. Press, Oxford, GB, 1982;
- * * *, *11th International Congress on Nootropic drugs and organic brain syndrome*, Rame, IT, 1983;

- Foundation „Ciencia y Medicina”, *Symposium on Piracetam. 5 years of progress in pharmacology and clinics*, Madrid, ES, 1990;
- Dean, W., Morgenthaler, J., *Smart Drugs & Nutrients*, vol. 1, Health Freedom Publ., Menlo Park, CA, 1990;
- Racagni, G., Mendlewicz, J. (eds.), *Treatment of Age-Related Cognitive Dysfunction: Pharmacological and Clinical Evaluation*, International Academy for Biomedical and Drug Research, vol. 2, Karger, Basel, CH, 1992;
- Bergener, M., Belmaker, R. H., Tropper, M. S. (eds.), *Psychopharmacotherapy for the Elderly. Research and Clinical Implications*, Springer, New York, NY, 1993;
- Racagni, G., Brunello, N., Langer, S. Z. (eds.), *Recent Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders and Cognitive Dysfunction*, International Academy for Biomedical and Drug Research, vol. 7, Karger, Basel, CH, 1994;
- De Psires, L., *Psychotropics 97/98*, Lundbeck, Copenhagen, DK, 1998.

O caracteristică esențială a clasei nootrope / anti-aging, având cap de serie piracetamul - deopotrivă medicament (nootrop) și nutriceutic (neurometabolic) este reprezentată de tolerabilitatea și siguranța terapeutică foarte bune:

- lipsa (sau foarte scăzuta incidență) efectelor adverse la doze crescute - 2,4 g-4,8 g/zi piracetam p.o. 2 luni; 7,2 g/zi piracetam p.o. 1 lună; 10,0 g/zi piracetam p.o. sau i.v. 3 săptămâni;
- lipsa contraindicațiilor, demonstrată în urma multiplelor utilizări la un număr foarte mare de pacienți;
- lipsa interacțiunilor medicamentoase cu numeroase clase de medicamente - antibiotice, anti-convulsivante, analgezice, miorelaxante, corticosteroizi, anti-fibrinolitice, anti-depresive, anti-hipertensive.

Consecințele directe privind tolerabilitatea și siguranța terapeutică foarte bune ale piracetamului au determinat 2 (două) direcții de dezvoltare:

- diversificarea farmaceutică a concentrației, biodisponibilității și formelor de administrare -
 - p.o. - tablete / comprimate filmate / capsule de 400 mg, 800 mg, 1200 mg; granule cu 1200 mg, 2400 mg; fiole buvabile de 1000 mg, 1200 mg, 2000 mg; sirop de 20 %, 33,3 %, 40 % în flacoane de 150 ml, 200 ml, 250 ml și 300 ml; și
 - i.v. sau i.m. - fiole de 1000 mg/5 ml, 3000 mg/15 ml;
- includerea, asimilarea medicamentului în clasa nutriceuticelor.

Impactul remarcabil în neuroștiințe, terapiile nootrope și medicina anti-aging realizat de descoperirile, conceptele, invențiile și medicamentele prof. dr. Corneliu Giurgea este demonstrat pe multiple planuri:

- prin progresul științific înscris la nivel internațional și devenit clasic, de referință în cercetarea creierului, neuro-psiho-farmacologie și neuro-psiho-farmacoterapie;

- prin progresul medical-terapeutic larg utilizat în întreaga lume, cu precădere de populația vârstnică, mai ales cea afectată de patologie psiho-geriatrică și neuro-geriatrică;
- prin dezvoltarea succesivă a unei noi clase de medicamente (generațiile I și II) - *clasa racetamilor* (derivați ciclici de GABA, derivați de piracetam) - medicamente nootrope-psihotrope-neurotrope.

Importanța și semnificația pentru știință, bio-medicină, terapeutică și industria medicamentelor a *clasei racetam* (având primul său reprezentant: piracetamul - prof. dr. Corneliu Giurgea) este certificată prin următoarele fapte:

- creșterea constantă a numărului derivaților *racetam activi* pentru terapia bolilor - denumiri DCI: Aloracetam, Aniracetam, Brivaracetam, Coluracetam, Etiracetam, Fosoracetam, Levetiracetam, Nebracetam, Nefiracetam, Oxiracetam, PIRACETAM, Pramiracetam, Racetam, Rolziracetam, Seletiracetam;
- extinderea ariei terapeutice (cu suprapuneri sau întrepătrunderi de acțiuni primare, secundare și terțiare): de la medicație nootropă și activatori de memorie și cogniție, la terapie de neuroprotecție, anti-hipoxică și anti-ischemică, la efecte anxiolitice și anti-depresive și acțiuni anti-convulsivante (anti-epileptice).

Definitorii pentru valoarea, impactul și recunoașterea mondială în știința și bio-medicina contemporană și în producția de medicamente noi, novatoare a *reperelor Giurgea / UCB, Belgia - nootropics - piracetam - clasa racetami* este mondializarea în anii 1980-2000 a cercetării, dezvoltării, fabricării și utilizării medicamentelor racetam - exemplificări:

- *Piracetam*
 - UCB (Belgia, Olanda, Danemarca, Germania, Austria, Elveția, Anglia, Franța, Italia, Spania, Portugalia, Grecia, Republica Sud Africană);
 - Germania (Hoechst, Hexal), Franța (Parke-Davis), Spania (Sanofi Wintrop);
 - numeroși alți producători de medicamente din - Belgia, Germania, Austria, Elveția, Anglia, Franța, Italia, Spania, Portugalia, Grecia, Bulgaria, Ungaria, România (unde s-a născut și a lucrat până la 39 ani prof. dr. C. Giurgea);
- *Aniracetam*
 - Roche (Elveția, Italia, Japonia);
 - Menarini (Italia);
 - Toyama (Japonia);
- *Oxiracetam*
 - SmithKline Beecham (USA, Italia);
 - Ciba Geigy (Italia);
- *Pramiracetam*
 - USA (Warner-Lambert/Parke-Davis, NeuroScience);
 - Italia (Parke-Davis, Boehringer Mannheim, Firma, Lusofarmaco);
 - Germania (Berlin Chemie);
- *Nebracetam*
 - Boehringer Ingelheim (Germania, Japonia);

- *Nefiracetam*

- Nattermann (Germania);
- Daüchi Seiyaku (Japonia).

Studiile clinice multicentrice, experiența terapeutică multinațională și locul piracetamului în terapiile nootropă/geriatrică/anti-aging este relevat de dr. V. Leclercq în cartea sa: *Successful Ageing. From normal to successful ageing*, UCB-Pharma, Braine-l'Alleud, BE, 1992, în capitolul *Epilogue: It is impossible to make a claim for 20 years and not support it with proof. Time itself has proven the efficacy of Nootropil. We have currently 205 double blind studies with Nootropil including more than 10000 patients. They demonstrate that Nootropil is an effective and safe drug, and that the present message is just a confirmation of Nootropil's past.*

În final, evidențiem faptul că prin realizările și autoritatea sa științifică prof. dr. C. Giurgea - ca Chairman, UCB - Department of Neuropharmacology, Professor at the University of Louvain (UCL) și inventator (piracetam și etiracetam, patente UCB) - UCB-Belgia și filialele sale din întreaga lume au devenit lider mondial în producția de piracetam (Nootropil®).

Aceasta a susținut dezvoltarea, extinderea și globalizarea UCB-Pharma, Belgium - care a devenit în 2006 *A Global Biopharma Leader*. Astfel, numai Cercetarea și Dezvoltarea (R & D) numără 8300 persoane în 40 țări și UCB's R & D Organization cuprinde centre în: USA (Atlanta, Rochester), Anglia (Cambridge, Slough), Belgia (Braine-l'Alleud, Brussels), Elveția (Bulle) și Japonia (Tokyo). De asemenea, numai din clasa *racetamilor* UCB-Pharma (CNS Innovators™) a dezvoltat 3 (trei) noi anti-epileptice: *Levetiracetam* (Keppra®) - aprobat în EU și USA, iar *Brivaracetam* și *Seletracetam* - în Faza II de studii clinice (an 2006).

© IAȘI - BUCUREȘTI - neurologia, psihiatria și neuro-psiho-geriatria: MECLOSULFONAT (DCI) / ROMENER®

Meclosulfonat (DCI) - Romener® (Sintofarm S.A.) este rezultatul unei cooperări științifice interdisciplinare românești: Iași - Facultatea de Chimie Industrială (prof. dr. ing. Corneliu Oniscu) și București - Institutul de Cercetări Chimico-Farmaceutice (dr. ing. Ștefan Cilianu) și Facultatea de Farmacie (acad. prof. dr. Dumitru Dobrescu).

Meclosulfonatul: 2-Dimethyl amino ethyl-o-chloro-p-dimethyl amino sulfonyl phenoxy acetate este din punct de vedere chimic un ester, provenit din esterificarea:

- unui alcool (amino alcool) - dimetil amino etanol (DMAE),
- cu un acid - acid 2-clor-4-dimetil-amido sulfonil-fenoxi acetic.

Dimetil amino etanolul (din Meclosulfonat) este un component natural al celulelor animale, o substanță scavenger (anti-oxidantă), precursor metabolic al colinei (factor lipotrop, hepatoprotector), acetil colinei (neuromediator cerebral și al sistemului vegetativ parasimpatic) și al fosfolipidelor (hepatice și cerebrale).

Este de asemenea medicament ortomolecular și nutriceutic, ca atare, în asociere, sau ca derivat.

2-clor-4 dimetil-amido sulfonil-fenoxi acetat (din Meclosulfonat) este un derivat substituit al acidului fenoxi acetic, care la rândul său este un fitohormon (auxină).

Ca formă medicamentoasă, Meclosulfonatul (DCI) este clohidratul esterului menționat, condiționat în drajeuri, în concentrație de 100 mg substanță activă/drajeu, pentru administrarea orală, sub marca înregistrată Romener[®], produs de Sintofarm S.A., București, România.

Designul molecular al Meclosulfonatului determină proprietățile și acțiunile sale farmacoterapeutice, centrate pe creier, în registrul psihiatric și neurologic.

Meclosulfonatul este generația II a nootropului-psihotropului-somatotrop ASFA: acid 4-sulfon amido fenoxi acetic. Meclosulfonatul cumulează acțiunile ASFA cu cele ale DMAE și are acțiuni terapeutice extinse și superioare comparativ cu omologul său Meclofenoxat (ester de DMAE cu alt derivat de acid fenoxi acetic):

- Oniscu, C., *Chimia și tehnologia medicamentelor. Meclosulfonat*, pp. 264-268, Ed. Tehnică, București, 1988.
- Dobrescu, D. (ed.), *Romener[®]. Medicament original românesc. Psihoenergizant și anticonvulsivant. Studii preclinice*, ICCF și Sintofarm S.A., București, 1993.
- Sintofarm S.A. și ICCF București, *Simpozion Romener[®]. Medicament original românesc. Psihoenergizant și anticonvulsivant. Cercetări farmacologice experimentale și studii clinice*, București, 25 iunie 1993.

Valoarea, eficiența și siguranța terapeutică a Meclosulfonatului (confirmată și comparativ cu medicamente similare) rezultă din următoarele caracteristici (sinteză):

- lipsa toxicității acute (de 2 ori mai mică față de Meclofenoxat) și cronice, lipsa activităților mutagene, teratogene, oncogene, lipsa reacțiilor imunitare (imEDIATE și tardive), proprietăți care-i conferă în clinica umană tolerabilitate, siguranță și maniabilitate foarte bune;
- profilul terapeutic specific, complex și multivalent este confirmat prin acțiunile sale: psihoenergizant (superior meclofenoxatului) și anticonvulsivant (similar trimetadionei), asociat cu acțiuni antidepresive, anticataleptice, antiemetice, analgezice moderate (deci util în asociere) și antihipertensive adrenergice, care-i dimensionează aria terapeutică în pediatrie, neurologie, psihiatrie și geriatrie;
- *medicament - pro-medicament ortomolecular* (reglator metabolic al celulei nervoase), *produs nutriceutic* (hrană funcțională, neurometabolică, se integrează direct în procesele biochimice neuronale, iar prin DMAE devine precursor metabolic al colinei, acetilcolinei și fosfolipidelor cerebrale) și *substanță antioxidantă* (scavenger, anti-stres oxidativ prin produsul său de hidroliză

DMAE), fac din *Meclosulfonat (Romener®)* o *medicație anti-aging* de elecție și-i conferă perspective deosebite de dezvoltare.

⑦ **Dan RIGA și Sorin RIGA - medicina anti-stres, anti-aging și prolongevității: ANTAGONIC-STRESS®**

Întegrând din anii 1970 la nivel de neuroștiințe medicina anti-îmbătrânire cu cea a stresului și științele longevității, frații gemeni **CP gr. I dr. Dan RIGA și CP gr. I dr. Sorin RIGA** (cercetători principali gradul I, doctori în științe medicale din 1976, medici primari neurologie - respectiv psihiatrie și coordonatorii Departamentului de profilaxie și cercetare a stresului) au înscris în inventica mondială și terapia anti-aging un progres românesc de excelență.

Datorită impactului, interdisciplinarității și aplicațiilor bio-psiho-sociale în plan medical, ontogenetic și terapeutic - similar cu progresele „Giurcea (Nootropil®)” și „Meclosulfonat (Romener®)” - progresul „Riga (anti-stres, anti-aging)” este prezentat și în capitolul anterior, informațiile din cele două capitole completându-se reciproc.

Timp de peste 35 ani, dr. Dan RIGA și dr. Sorin RIGA au dezvoltat continuu studii avansate, pluridisciplinare și integrative, finalizând ciclurile complexe de:

- cercetări fundamentale / experimentale / animale de laborator (neuroștiințe, neuro-psihiobiologie, cercetarea creierului, gerontologie);
- studii clinice / paraclinice / terapeutice (psihiatrie, psihologie, patologia stres-dependentă, neurologie, geriatrie);
- cercetări farmaceutice / medicamente (analitice, tehnologice, industriale);
- inventică / mărci (4 invenții, 25 inovații, 3 mărci, know-how, brevete mondiale).

Rezultatele lor au fundamentat și dezvoltat 2 (două) bio-sisteme cauză → efect, dinamice și divergente (antagonice), structurate în multiniveluri și cascade (amplificare dinamică) –

- sistemul entropic: cascada etio-patogenică - *distres* (acut / cronic, psihic / biologic) ⇔ *uzură* (vulnerabilizare / deteriorare) ⇔ *îmbătrânire* (neglijabilă / normală, accelerată / patologică) ⇔ *boală* (polipatologia vârstnicului: „acumulator” ontogenetic de stres, uzură, îmbătrânire, dezechilibre și boli);
- sistemul anti-entropic: resursele terapeutice furnizate prin *terapia avansată (specifică, simultană, sinergică) anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire (Antagonic-Stress® - dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga)*.

Astfel, cei 2 (doi) cercetători au creat, dezvoltat, verificat și patentat **concepția - invenția - terapia - medicamentul original românesc Antagonic-Stress®**, de creștere a adaptării, rezistenței și longevității, contra stresului, uzurii și îmbătrânirii.

Este o terapie etio-patogenică, ortomoleculară și celular sistemică (cerebro-protecție - neurometabolică și neurovasculară, neuro-endocrină, cardiovasculară și hepatică) –

- pentru regenerare anabolică: hidrooxopirimidine carboxilați / oxopirolidine acetamide (18,8 %-20,0 %), fructoză (0,6 %-0,7 %), nicotin alcool / acid / amidă cu eliberare prelungită (4,1 %-5,3 %), litiu (0,025 %-0,033 %), potasiu (2,5%-2,9 %), magneziu (0,3 %-0,4 %), iod (0,005 %-0,007 %), fosfat monoacid (2,6 %-3,5 %);
- pentru homeostazie catabolică, cuplată cu înlăturarea, curățirea (scavenger) și eliminarea deșeurilor subcelulare: fenoxiacetați de aminoetanol/fenoxiacetamide de aminoetil (31,0 %-33,1 %), metionină (18,0 %-19,1 %), aspartat (9,7 %-10,6 %), fructoză (1,1 %-1,3 %), vitamina B₁ (0,9 %-1,3 %), vitamina B₆ (1,2 %-1,5 %), nicotin alcool / acid / amidă cu eliberare rapidă (1,1 %-1,3 %), magneziu (1,2 %-1,5 %), zinc (0,3 %-0,7 %), sulfat (0,5 %-1,0 %).

Este o terapie homeostaziantă cu acțiuni multiple anti-stres și anti-aging:

- acțiuni sinergice anti-stres –
 - la nivel sistemic: anti-stres (acut și cronic, psihic și biologic);
 - la nivel tisular: anti-stres (hipoxic, hipoxidotic, dislipidemic, spastic, ischemic, trombotic);
 - la nivel celular: anti-stres metabolic (anabolic, catabolic, energetic, oxidativ);
- acțiuni simultane anti-uzură și anti-aging –
 - la nivel neuro-celular: anti-lipofuscino-/ceroido geneză, neuro și glio pigmento liză, activitate - acțiune - efect lipofuscino-/ceroido litice;
 - * lipofuscina (din neuron-celulă postmitotică cu viață lungă, fixată în faza G₁) reprezintă pigmentul de uzură (wear and tear pigment), pigmentul de bătrânețe (age pigment) și este un marker comun al atacului radicalilor liberi, stresului oxidativ și îmbătrânirii;
 - ceroidul este indus celular prin acțiunea agenților externi agresivi;
 - la nivel neuro-tisular: prelucrare neuronală și glială → transport → epurare → eliminare capilară lipopigmenți;
 - la nivel neuro-psihic: acțiuni nootrope (redresare performanțe mnezice și cognitive), neuro-psiho-eneregizante (anti-oboșală, surmenaj și epuizare), anti-depresive și anxiolitice.

Definirea și verificarea acțiunilor terapeutice s-a făcut prin numeroase cercetări ale autorilor, preclinice, clinice, farmaceutice și de asemenea prin studii independente comparative și multicentrice.

Rezultatele independente au fost comunicate la congrese mondiale, publicate în prestigioase reviste și monografii internaționale și naționale, la care se adăugă și includerea lor în tratate românești de specialitate și de asemenea sinteze privind progresul românesc realizat în domeniu de dr. Dan Riga și dr. Sorin Riga - selecție:

- Schneider, F., Popa, R., Mihalaş, G., Ştefăniţă, P., Mihalaş, G. I., Mătieş, R., Mateescu, R., Antagonic-Stress® in mild to moderate dementia - a double-blind, placebo-controlled study, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Timişoara, RO, Apr. 3-5, 1992, Vol. Abstr., p. 15, 1992;
- Schneider, F., Popa, R., Mihalaş, G., Ştefăniţă, P., Mihalaş, G. I., Mătieş, R., Mateescu, R., Antagonic-Stress® composition versus Nicergoline in gerontopsychiatry, pp. 332-342, in: I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994;
- Popa, R., Schneider, F., Mihalaş, G., Ştefăniţă, P., Mihalaş, G. I., Mătieş, R., Mateescu, R., Antagonic-Stress® superiority versus Meclofenoxate in gerontopsychiatry (Alzheimer type dementia), *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 197-206, 1994;
- Mederle, C., Schneider, F., Bufta, A., Anti-stress and gastric protection in contention stress by Antagonic-Stress® formula, *1st World Cong. Stress*, Bethesda, MD, USA, Oct. 4-7, 1994, Vol. Progr. Abstr., abstr. no. 160, p. 63, 1994;
- Schneider, F., Mederle, C., Mătieş, R., *Acute contention stress in rats: effects of biochemical protection by Antagonic-Stress® formula*, 1st World Cong. Stress, Bethesda, MD, USA, Oct. 4-7, 1994, Vol. Progr. Abstr., abstr. no. 222, p. 74, 1994;
- Mateescu, R., *Bazele fiziologice ale gerontoprofilaxiei*, Ed. Helicon, Timişoara, RO, 1996;
- Prelipceanu, D., Mihailescu, R., A new neurometabolic treatment in stress-related disorders, *2nd World Cong. Stress*, Melbourne, AU, Oct. 25-29, 1998, Book Abstr., abstr. no. 0143, 1998;
- Mihailescu, R., Prelipceanu, D., Comparative studies in the antioxidative neurometabolic treatment of nicotine-related disorders, *2nd World Cong. Stress*, Melbourne, AU, Oct. 25-29, 1998, Book Abstr., abstr. no. 0144, 1998;
- Popa, R., *Studii fiziologice privind atenuarea involuţiei funcţiilor intelectuale la vârsta a treia*, Ed. Augusta, Timişoara, RO, 1999;
- Cornuţiu, G., *Breviar de psihiatrie*, ed. 2, pp. 25, 380-382, 412, 510, 535, Ed. Imprimeriei de Vest, Oradea, 2004;
- Derevenco, P., Romanian scientific progress in international stress research and stress-aging medicine, *Fiziologia-Physiology*, 16(1): 9-14, 2006.

Progresul înscris în medicina anti-aging, ştiinţele longevităţii, terapiile ortomoleculare şi inventica mondială este cu atât mai reprezentativ cu cât CP gr. I dr. Dan Riga şi CP gr. I Sorin Riga sunt singurii români consacraţi internaţional în aceste domenii de ştiinţă şi medicină avansată şi singurii care continuă şi dezvoltă

tradiția românească de excelență pe care savanții Ilia Mecinikov, Constantin Parhon, Ana Aslan, Simion Oeriu, Corneliu Giurgea au impus-o în lume, în secolul 20 - selecție din ultimii 12 ani:

- 1994 - 2005: *Anti-stres, anti-impairment and anti-aging drug and process for manufacturing thereof (Antagonic-Stress® drug - dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga)*:
 - *Patent Cooperation Treaty* (PCT-WIPO): International Patent-Registration (PCT/RO 94), ISR, IPER, Publication (PCT/WO 95);
 - *European Patent* - 1999: Austria, Belgium, Switzerland, Germany, Denmark, Spain, France, Great Britain, Ireland, Italy, Liechtenstein, Luxemburg, Monaco, Netherlands, Portugal, Sweden; Romanian Patent, 2001;
 - *Multinational Patents*: Australia - 1998, Coreea - 1999, Russian Federation - 2000, United States of America - 2001, China - 2001, Canada - 2002, Japan - 2003, Brazil - 2005;
- 1994: in: I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994:
 - Predescu, V., Riga, D., Riga, S. et al., Antagonic-Stress®: a new treatment in geronto-psychiatry and for a healthy productive life, pp. 315-331, 1994;
- 1996: *5th International Symposium on Orthomolecular Medicine (Nutrition, Antioxidants in Aging and Disease)*, São Paulo, Brazil, March 20-22, 1996:
 - Riga, D., Riga, S., Regulation and optimization of the neuronal and glial lysosomal systems by antioxidative and anabolic synergistic therapies - efficient interventions in the prolongation of the functional life span and in the brain aging deceleration, Abstracts, abstract no. P66, pp. 148-149, 1996;
 - Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress® formula - a new pharmacotherapeutical strategy for ameliorating the brain aging and age-associated diseases, Abstracts, abstract no. P67, pp. 150-151, 1996;
- 1997: *16th World Congress of Gerontology (Aging beyond 2000: one world one future)*, Adelaide, Australia, August 19-23, 1997:
 - Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress® - a new therapeutical system for anti-aging, anti-impairment and anti-stress management, Abstracts, abstract no. 653, p. 215, 1997;
 - Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress® - a new pharmaceutical system in anti-aging, anti-impairment and anti-stress therapy, Abstracts, abstract no. 652, p. 215, 1997;

- 1998: *7th International Symposium on Orthomolecular Medicine (Antioxidants for Moderne Medicine)*, São Paulo, Brazil, September 7-11, 1998:
 - Riga, D., Riga, S., Cerebral activation therapy in the increase of neuropsychic adaptation, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 34(S 1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 215, 1998;
 - Riga, D., Riga, S., Antioxidative neurometabolic therapy in potentiation of antistress adaptation, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 34(S 1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 1998;
- 2003: Riga, D., SENS acquires SENSE: present and future anti-aging strategies, *Journal of Anti-Aging Medicine*, 6(3): 231-236, 2003;
- 2004: in: A.D.N.J. de Grey (ed.), *SENS - Strategies for Engineered Negligible Senescence: Reasons why Genuine Control of Aging may be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, USA, 2004:
 - Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress® therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400, 2004;
 - Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress® drug in distress, aging and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405, 2004;
- 2004: Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Present and future anti-aging strategies in geronto-geriatrics, *Fiziologia-Physiology*, 14(1): 32-36, 2004;
- 2005: Dan Riga, M.D., Ph.D. & Sorin Riga, M.D., Ph.D. - active members of A4M - American Academy of Anti-Aging Medicine (USA) - World Anti-Aging Academy of Medicine (Dr. Ronald Klatz - President of the A4M, Dr. Robert Goldman - Chairman of the Board A4M);
- 2005: *13th World Congress on Anti-Aging Medicine*, Chicago, IL, USA, August 19-21, 2005: 2 lucrări științifice (autori Riga, D., Riga, S. et al.) - singurele din România;
- 2006: in: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, USA 2006:
 - Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Lipofuscin and ceroid pigments - markers of normal and pathological brain aging, Ch. 27, pp. 213-222;
 - Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Neurono-glial mechanisms in brain protection, aging deceleration and neuro-psycho-longevity, Ch. 28, pp. 223-236.

Pentru continuitatea câștigată în lume de tradiția și progresul românesc în domeniu, este semnificativ că *studiile, conceptele, strategia și terapia anti-stress ⊕ anti-aging - dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga - România* au o largă recunoaștere și reprezentativitate în știința, inventica și medicina mondială - selecție:

- citarea lor frecventă din 1975 în prestigioase reviste internaționale –
 - de neuroștiințe: *Journal für Hirnforschung (Journal for Brain Research)*;
 - de geronto-geriatrie: *Experimental Gerontology, Mechanisms of Ageing and Development, Gerontology, Age, Archives of Gerontology and Geriatrics*;
 - de medicină și medicină anti-aging: *New England Journal of Medicine, Journal of Anti-Aging Medicine*;
 - de terapie și medicamente: *Ärztliche Praxis, Letters in Drug Design and Discovery*;
- evidențierea lor permanentă din 1976 în peste 40 tratate și monografii internaționale - ex:
 - Glees, P., Hasan, M., *Lipofuscin in Neuronal Aging and Diseases* (citări drs. Riga - pp. 50, 60, 64), G. Thieme, Stuttgart, DE, 1976;
 - * Prof. dr. Paul Gless: Professor, University of Göttingen and Director, Institute of Histology and Neuroanatomy;
 - Horrocks, L. A., Van Rollins, M., Yates, A. J., *Lipid changes in the aging brain* (citări drs. Riga - pp. 623, 628), in: A. N. Davison, R. H. S. Thompson (eds.), *The Molecular Basis of Neuropathology*, E. Arnold, London, GB, 1981;
 - * Prof. dr. Lloyd A. Horrocks, Professor of Physiological Chemistry and Director, Biochemical Neuropathology Training Program, Ohio State University;
 - Goldman, R., Klatz, R., Berger, L., *Brain Fitness. Anti-Aging Strategies. De-Stress Your Mind* (citări drs. Riga - pp. 222-224, 335), Random House, New York, NY, 1999;
 - * Robert Goldman, M.D., Ph.D., President, National Academy of Sport Medicine, USA;
 - * Ronald Klatz, M.D., President, American Academy of Anti-Aging Medicine, USA;
- numeroase confirmări valorice americane (USA) –
 - *US Patent and Trade Mark Office (US Department of Commerce)*: acordare US Patent / 2001 - pentru medicament anti-stress, anti-aging - dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga, România;
 - *New York Academy of Sciences (NYAS)*: publicarea a 9 lucrări științifice în *Annals of the NYAS* - 1994, 1995, 1998, 2004, 2006;
 - *American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M)*: evidențierea terapiei Antagonic-Stress®, România de președintele A4M - 1999, prezentare 2 lucrări la *13th World Cong. Anti-Aging Med.* - 2005, publicare 2 lucrări științifice în *Anti-Aging Ther.*, vol. 8, 2006 - editat de A4M;
 - *Life Extension Foundation*, Florida, USA (instituție cu tradiție de peste 25 ani în longevitate, sanogeneză și anti-aging): relevarea superiorității terapeutice a medicamentului Antagonic-Stress®, dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga;

- *Facultatea de Medicină a Universității din Boston, MA, USA*: prezentarea în august 2005 a cercetărilor românești și terapiei avansate anti-stress, anti-impairment, anti-aging - dr. Dan Riga & dr. Sorin Riga, România;
- solicitarea din 1972 a lucrărilor științifice publicate de frații doctori Riga, de către *numeroși cercetători, institute, centre și universități americane*, precum și din întreaga lume;
- *National Library of Medicine (NLM), USA*: preluarea în bazele proprii de date a lucrărilor publicate în reviste științifice și monografiile bio-medicale de dr. Dan Riga și dr. Sorin Riga, România;
- indexarea și citarea (consacrarea și promovarea) în sistemele informatice internaționale, generale și specializate a conceptelor, lucrărilor și terapiei doctorilor Riga:
 - *MEDLINE (PubMed), MEDLARS, GEROLINE, ISI-Sci Search®, Research Alert®, BIOSIS, NETSCAPE, EMBASE, CABS;*
 - Ion Channel Media Group (Glial Cell Lab Registry, Glia Research Portal), Innovita Research Foundation etc.
- înscriserea și relevarea aportului științific în enciclopedii:
 - *International Who's Who in Medicine*, 2nd ed., pp. 386-387, IBC, Cambridge, UK, 1995;
 - *International Book of Honor*, 4th ed., p. 191, ABI, Raleigh, NC, USA, 1996;
 - *Dictionary of International Biography*, 25th ed., p. 332, IBC, Cambridge, UK, 1997;
 - Ursea, N (ed.), *Enciclopedie medicală românească. Secolul XX*, pp. 816-817, 1403, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, 2001.

Exelența românească în medicina anti-îmbătrânire și în științele longevității

Este de datoria istoriografiei românești de a înscrie și evidenția că - într-o serie de ramuri - în știința și medicina mondială, secolul trecut - secolul 20 a fost de drept și de fapt un remarcabil secol românesc. În acest secol s-au născut și fundamentat de către savanți români (sau de origine română) în România, Franța și Belgia 4 (patru) noi domenii:

- *gerontologia* (studiul îmbătrânirii-bătrâneții),
- *geriatria* (medicina omului vârstnic),
- *medicina anti-aging* (profilaxia și terapia îmbătrânirii) și
- *științele longevității* (obținerea îmbătrânirii sanogenetice și a longevității active).

Reperete mondiale de excelență ale progresului românesc sunt date de numele, personalitățile și creația lor: concepții, strategii, metode, terapii, medicamente, invenții, priorități și modele de organizare și instituționalizare.

Valorile românești de referință (în ordine cronologică) se numesc: Ilia I. Mecinikov, Constantin I. Parhon, Ana Aslan, Simion Oeriu, Corneliu E. Giurgea,

iar descoperirile românești sunt: Probioticele, Vitamina E, Gerovital H₃[®], Aslavital[®], Folcisteina U[®], Nootropil[®], Romener[®], Antagonic-Stress[®].

În respect, cinstită și onoare pentru trecut, pentru secolul 20 românesc din geronto-geriatria mondială, medicina anti-aging și științele longevității este necesar ca în secolul actual, secolul 21 societatea și cultura românească, forurile științifice și medicale, universitare și academice să valorifice, să continue și să dezvolte, să organizeze și să promoveze un nou progres românesc.

Pentru reprezentativitate și continuitate, în dezvoltarea durabilă pentru prezent și viitor, devine necesară o strategie națională în domeniu, deoarece geronto-geriatria, iar acum medicina anti-aging și științele longevității duc în întreaga lume numele, renumele și imaginea României, înscriu și promovează performanța și excelența românească în știință, bio-medicină, invenție și cultură. Această promovare reprezintă în fapt un segment de competitivitate în *brandul de țară România*. De aceea, la startul unui nou secol și mileniu, hotărârea politică poate determina - prin valorile de ieri, de azi și de mâine - un nou început pentru România, poate impune noua Românie în spațiul european și poate susține identitatea României în era globalizării, integrării și mondializării.

*

Ca și la capitolul precedent, a fost necesară prezentarea concepțiilor și conceptelor în contextul lor istoric, ancorate în datele biografice și activitatea oamenilor de știință care l-au creat, verificat și promovat, pentru a fi mai bine conturate și înțelese, precum și pentru a releva inter-conectările la capitolul anterior *Apariția, individualizarea și evoluția conceptelor românești în geronto-geriatrie*.

În acest fel, *Capitolul 2* și *Capitolul 3* al prezentei monografii reprezintă un tot unitar, și împreună cu *Capitolul 1* constituie premisele înțelegerii și dezvoltării subiectelor din capitolele următoare.

Bibliografie selectivă

Datorită specificului acestui capitol, ca de altfel și a celui anterior, pentru a ilustra mai bine evoluția conceptelor medicale și personalitatea științifică a celor prezentați, sursele bibliografice sunt incluse și detaliate în text.

Referințele, în număr de 124, care pot fi consultate și pentru capitolele următoare (în funcția de subiect) sunt reprezentate astfel:

- 68 monografii, cărți, tratate sau enciclopedii;
- 9 capitole în cărți multiautor;
- 13 lucrări publicate în reviste de specialitate în țară și străinătate;
- 13 studii prezentate la congrese de profil, naționale, internaționale și mondiale;
- 8 pg. web în domeniu;
- 16 patente (brevete) de invenții - medicamente.

Capitolul 4. **TETRADA: DISSTRES → UZURĂ → ÎMBĂTRÂNIRE → POLIPATOLOGIE. O NOUĂ PARADIGMĂ ÎN MEDICINĂ ȘI NEURO-PSIHIATRIE, ÎN MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ȘTIINȚELE LONGEVITĂȚII**

Everybody knows what stress is and nobody knows what it is

H. Selye, The evolution of the stress concept,
American Scientist, vol. 61, pp. 692-699, 1973

*In a strictly medical sense, stress is the rate of wear and tear
to which a living being is exposed at any one moment.*

*By contrast, aging appears to reflect the sum of all the stresses
which have acted upon the body during a life-span.*

H. Selye, Stress and aging, *Journal of the American Geriatrics
Society*, vol. 18, no. 9, pp. 669-680

H. Selye (1907-1982), omul de știință care a adus un plus de
coerență în înțelegerea conexiunii și relației mediu - organism

Organizarea și activitatea ființei umane, cu particularitățile ei structurale și funcționale, biologice și psiho-nervoase, determină interconectarea într-o cascadă etio-patogenică a 4 concepte bio-medicale: disstres, uzură, îmbătrânire și boală.

Această nouă paradigmă în medicină și psihiatrie (fundamentată de **Dr. Dan Riga și Dr. Sorin Riga**) - și anume **tetrada: disstres → uzură → îmbătrânire → polipatologie** - deschide noi și multiple perspective în managementul sănătății biologice și mintale, precum și în terapia patologiei psihiatrice. Privind în viitor, paradigma va deveni o metodologie teoretică și practică în sanogeneza generală și psihică, cu largă utilizare profilactică, terapeutică și de recuperare.

CONCEPTE BIO-MEDICALE CARE CONVERG CĂTRE ACEASTĂ PARADIGMĂ

În decursul timpului, confruntarea dintre diferite ipoteze, idei, controverse, concepte și teorii a condus la elaborarea unor modele viabile de conceptualizare și interpretare a structurii și funcționalității umane.

Vitalitate (redundanță structurală, rezerve funcționale) și vulnerabilitate

Vitalitatea (vigoarea, forța, dinamismul și energia) organismului uman este reprezentată de redundanța structurală și rezerva funcțională. **Redundanța** (Lat. *redundantia* = revărsare, exces) este un concept cheie al organizării și funcționării ființei vii, care asigură o mare siguranță și fiabilitate în activitatea acesteia (23). **Redundanța, resursele și rezervele** organismului sunt:

- **structurale** (de ex. omul are 2 plămâni, deși poate funcționa cu unul singur, 1/3 din ficat este suficientă pentru desfășurarea activității hepatice);
- **funcționale** (de ex. în repaus omul utilizează numai cca 40% din capacitatea vitală pulmonară și capacitatea de filtrare renală); și
- **informaționale** (definite ca surplus de informație, cu rolul de a asigura exactitatea și claritatea transmiterii unui mesaj, sunt esențiale la nivel biochimico-metabolic și în funcționalitatea circuitelor neuronale).

Vitalitatea și redundanța scad cu desfășurarea în timp a etapelor ontogenezei, față de **vulnerabilitatea (structurală, funcțională și informațională)**, (31), care are un parcurs invers, deoarece crește odată cu înaintarea în vârstă. În plus, diminuarea vitalității și augmentarea vulnerabilității sunt accelerate de factorii externi bio-psiho-sociali.

Homeostazie și alostazie (cu încărcarea alostatică)

Homeostazia (Gr. *homoios* = asemănător, *stasis* = oprire, de la *istanai* = a plasa, a face să țină) semnifică capacitatea organismelor vii de a menține prin autoreglare, în limite optime (intervale mici) caracteristici fiziologice stabile, îndeosebi cele de la nivelul mediului intern - sângele, pe fondul solicitărilor adaptative continue impuse de mediul ambiant (40).

Ea reprezintă una dintre caracteristicile fundamentale ale sistemelor vii, reglarea homeostatică permițând organismelor de a-și prezerva structura și de a funcționa mai eficient. Acest concept a fost inițiat și propus de marele fiziolog Claude Bernard (1813-1878), iar termenul a fost introdus de Walter B. Cannon (1871-1945) în cartea sa *The Wisdom of the Body*, W. W. Norton, New York, NY, 1932.

Astfel, homeostazia devine un proces dinamic de adaptare permanentă, exprimat prin reacții modulatorie metabolice și asigurarea unor structuri funcționale adecvate vieții pentru situația dată. În acest mod, organismul își păstrează constant nivelul unor parametri biochimici și biomorfologici și poate să restabilească un echilibru perturbat, prin revenire la starea inițială sau prin revenire la o stare echivalentă (45).

Conceptul de homeostazie este structurat în trei tipuri diferite, în conformitate cu teoria *bugetului energiei dinamice*, care prevede pentru organizarea metabolică o structură și una sau mai multe rezerve în interiorul organismului:

- *homeostazie puternică*, în care structura și rezerva nu se schimbă în compoziție;
- *homeostazie slabă*, în care raportul cantităților rezervei și structurilor devine constant atât timp cât disponibilitatea hranei este constantă, chiar dacă organismul crește;
- *homeostazia structurală*, în care structurile subindividuale cresc în armonie cu întreg individul.

Mecanismele de control ale homeostaziei sunt reprezentate în principal de:

- *feedback-ul negativ*, majoritatea mecanismelor de reglare fiziologică funcționând astfel, de ex. termoreglarea, osmoreglarea, glucoreglarea; și
- *feedback-ul pozitiv*, mai rar utilizat de organism din cauză că riscurile de accelerare pot deveni incontolabile, de ex. acumularea trombocitelor care determină coagularea sângelui, ca răspuns la ruperea sau lezarea pereților vasculari.

Dezechilibrele homeostatice provoacă apariția multor boli. Cu înaintarea în vârstă, eficiența sistemelor de control homeostatic scade, ceea ce determină creșterea vulnerabilității la oamenii bătrâni.

Alostazia (Gr. *allos* = adult, *stasis* = oprire, de la *istanai* = a plasa, a face să țină) reprezintă capacitatea organismelor vii de a realiza stabilitatea sau homeostazia prin schimbare, prin procesul de adaptare sau prin restabilirea homeostaziei la provocările și schimbările mediului extern (53). Față de sistemele homeostatice, care mențin constantele organismului în limite înguste ale intervalului, sistemele alostatice (adaptative) au marginile intervalului de variație mult mai largi.

Ansamblul funcțiilor homeostatice și alostatice sunt sub control neuro-endocrin. Astfel, prin alostazie, sistemul nervos autonom (ortosimpatic și parasimpatic), axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal (HHS), precum și sistemele cardio-vascular, metabolic și imunitar răspund la solicitările mediului extern și intern. În plus, la ființa umană, intervine și cortexul cerebral, care, în vederea răspunsului adaptativ, printr-un proces de evaluare, analizează informația specifică a stimulului (noxei) și compară situația prezentă cu experiențele anterioare.

Dar, funcționarea repetitivă și îndelungată a mecanismelor homeostatice și alostatice determină **încărcarea (povara) alostatică** (20), care practic este prețul acomodării și adaptării repetitive și constituie uzura organismului pe parcursul ontogenezei, de la reactivitatea cronică crescută la cea scăzută a sistemelor alostatice, având ca rezultat diminuarea posibilităților adaptative și mărirea vulnerabilității.

Disstres și adaptare - sindromul general de adaptare (SGA)

Stresorii, disstresorii - factorii agresionați - supraacuți, acuți, subacuți cronici, postcronici și/sau cumulați, biologici, neuropsihici sau socio-culturali, pericole anti-homeostatice și anti-adaptative vitale sau insidioase, permanente sau ocazionale sunt prezenți din abundență și într-o mare varietate de-a lungul vieții individului (13, 30).

Componentă a conceptului de **stres**, ei determină un ansamblu de fenomene tisulare și sistemice (neuro-endocrine) grupate de H. Selye în **sindromul general de adaptare - SGA** (46, 48). În acest mod, SGA este mobilizat în scop homeostatic-alostatic pentru a reechilibra (anula, depăși) dezechilibrul solicitărilor / resurse-disponibilități.

Cele 3 faze ale SGA se desfășoară pe parcursul vieții (ontogenezei) într-un univers (context) cronobiologic „Cele mai interesante aspecte privind necesitatea intrinsecă înăscută a ritmurilor reies din legătura acestora cu **cele 3 faze ale SGA - faza de alarmă, de rezistență și de epuizare** - care, chiar de mai multe ori pe zi, reflectă la scară redusă ciclicitatea, iar întreaga viață a omului ilustrează procesul complet. Indiferent de exigențele în fața cărora ne-am afla, comportarea noastră este totdeauna următoarea: la început, surpriza și teama produse de o situație neobișnuită provoacă o reacție de alarmă; după ce am învățat cum să rezolvăm problema fără zguduiri suplimentare, urmează perioada de rezistență; până la urmă, terminarea rezervelor noastre energetice duce la oboseală și survine perioada de epuizare. Cele 3 faze succesive - care se repetă de-a lungul întregii vieți, de fiecare dată când ne aflăm în fața unei solicitări - seamănă surprinzător cu **nesiguranța copilăriei** lipsite de experiență, cu **rezistența solidă a maturității** și cu **epuizarea finală și moartea** ce survin la bătrânețe” (49).

Astfel, **adaptarea** devine opusă, antagonică cu disstresul, se recomandă ca o capacitate anti-stres, ca o resursă (soluție, mecanism) de depășire a stresului, ca reversul medaliei stres / adaptare (anti-stres). Adaptabilitatea are la bază reglarea funcționalității în raport cu necesitățile de fond ale metabolismului, posibilitățile de schimb ale organismului și solicitările impuse de variațiile condițiilor de mediu.

Vulnerabilitatea - factor cheie în biomedicină

Vulnerabilitatea (Lat. *vulnerabilis* = vulnerabil, de la *vulnus*, -eris = rană), ansamblul factorilor moșteniți (genetici) sau dobândiți (în interacțiunea cu mediul extern), care predispun la apariția și dezvoltarea unei boli, reprezintă un concept fundamental în interpretarea etio-patogenică a fenomenelor bio-medicale (1, 40).

Vulnerabilitatea biologică (VB) este structurată în conformitate cu planul general de organizare biologică: de la nivel macromolecular, subcelular, celular la cel tisular, de organ și de sistem. În plus, la ființa umană, VB este premiză și parte componentă a vulnerabilității neuro-psihiice (35).

Vulnerabilitatea neuro-psihiică (VNP) reliefează valențele vulnerabilizante ale omul, ființa umană fiind o entitate bio-psiho-socială.

De aceea, H. Selye subliniază importanța filozofiei de viață a fiecărui individ în eforturile adaptative pe care acesta le face pe parcursul ontogenezei: *Cea mai mare provocare a umanității în prezent este de a găsi o filozofie a vieții, un cod de comportament, care să dea o bună orientare, nu pentru a evita stresul (ceea ce este imposibil), ci pentru a-l depăși, pentru a realiza starea de sănătate, viață lungă și fericire.*

Conceptele bio-medicale descrise și cele înrudite, complementare se pot ordona, în raport cu consecințele lor (35):

în registru **pozitiv**: rezerve, resurse, redundanță, rezistență, fiabilitate; homeostazie, alostazie, adaptare, SGA - eustres, hormesis, stimulare, antrenament; **non-vulnerabilitate**, vitalitate - normalitate, sanogeneză;

- în registru **negativ**: uzură (deteriorare structuri, acumulare deșeuri subcelulare), deficite, pierderi (ex: de gene, de mitocondrii, de celule); anti-homeostazie, încărcare alostatică, dis(mal)adaptare, disstres, traumă, epuizare, deprimare, fragilitate, oboseală, boli de adaptare; **vulnerabilitate**, îmbătrânire - anormalitate, patogeneză, tulburări, boli.

Din această cauză, homeostazia, alostazia și adaptarea - SGA, creșterea vitalității și scăderea vulnerabilității (ca procese și mecanisme) sunt fundamentale pentru funcționarea optimă a ființei și psihicului uman, pentru supraviețuirea și evoluția viitoare a umanității.

VULNERABILITATEA BIOLOGICĂ – CONCEPT DETERMINANT ÎN FUNCȚIONALITATEA FIINȚEI UMANE

Particularități la nivel macromolecular-subcelular-celular (35, 39)

Vulnerabilitatea biologică la nivel macromolecular

În plan genetic, VB se manifestă prin rezistențe / fragilități diferite în funcție de organ sau compartiment intracelular și se transformă în patologie genetică prin trei grupe de procese: **modificarea genelor (mutații)**, **pierderi de gene și perturbarea sistemului telomeri / telomerase**.

Mutațiile se exprimă într-o arie foarte diversificată: punctiforme, genetice, cromozomice / silențioase, condiționale, supresive, constitutive, dinamice / nucleare, mitocondriale. Este o relație de intricare și de multiplicare (sinergism cu efect negativ) în sensul că VB genetică mărește susceptibilitatea la patologia genetică (organism ↔ creier) și invers, patologia genetică crește VB macromoleculară.

VB genetică (și mai ales **patologia genetică**), cu precădere a creierului are un răsunet dramatic în planul patologiei neurologice și neuromusculare (boli degenerative) și psihiatrice (retardarea mintală: F70 - F79, tulburările de dezvoltare psihologică: F80 - F89; tulburările emoționale și de comportament cu debut uzual în copilărie și adolescență: F90 - F98).

Vulnerabilitatea ADN-ului nuclear și consecințele invalidante ale VB genetice → patologiei genetice rezultă din suprapunerea lor cu procesele de creștere, dezvoltare și maturizare (0-25 ani) ale creierului și implicit ale psihicului (cognitiv, emoțional, volitiv și comportamental).

În sinteză patologia genetică determină:

- boli ale metabolismului aminoacizilor și acizilor organici;
- boli ale metabolismului glucidic, mucopolizaharidoze și mucopolidoze;
- boli ale metabolismului lipidic, sfingolipidoze, cerebrozidoze, ganglioizidoze, ceroid-lipofuscinoze;
- boli ale mielinei (hipomielinizare, mielinizare alterată, demielinizare).

Vulnerabilitatea ADN-ului mitocondrial rezultă din caracteristicile sale: este o macromoleculă circulară închisă formată din 16568 perechi de nucleotizi, care codifică 37 de gene mitocondriale. ADN-ul mitocondrial are o rată mutantă mai înaltă (este deci mai vulnerabil) decât ADN-ul nuclear (genomul nuclear).

Mutațiile ADN-ului mitocondrial - din țesuturile postmitotice (creier, inimă, mușchi scheletici, rinichi, sistem endocrin) provoacă la om boli neuromusculare degenerative, cu mare invalidare neuro-psihică și îmbătrânire accelerată, patologică. Este perturbată bioenergetica metabolică-mitocondrială, cu consecințe în alterarea progresivă a structurilor - funcțiilor celulare și în final ale sistemului, individului (56).

Funcționalitatea normală/perturbată a **sistemului telomeri / telomerase** înclină balanța: ori către protecție - rezistență / ori spre vulnerabilitate - fragilitate.

Telomerii reprezintă structuri specializate, alcătuite dintr-un șir repetitiv de baze azotate nucleice (200-1500), bogate în guanină, situate la extremitatea fiecărui braț al cromozomului (de partea opusă centromerului). Telomerul, la om hexamerul TTAGGG, adăugat sub acțiunea telomerasei (enzimă, ribonucleo-proteină) asigură integritatea cromozomilor și împiedică fuzionarea acestora.

În cursul diviziunilor celulare repetate de-a lungul ontogenezei are loc o diminuare treptată a lungimii telomerilor, care astfel este în relație cu stresul oxidativ, uzura biologică, îmbătrânirea și moartea celulară. Aceasta deoarece activitatea telomerasei, enzima care contracarează scurtarea telomerilor prin re-elongarea lor este puternică numai în celulele nemuritoare („immortal cells”) și aproape absentă în celelalte tipuri celulare (60).

Vulnerabilitatea macromoleculară este evidentă și la nivelul **proteinelor chaperone („molecular chaperones”)**. Acestea sunt un grup foarte neomogen, constituit din aproximativ 200 proteine, cele mai numeroase aparținând superfamiliei proteinelor de stres (șoc) termic („heat-shock proteins” - HSP). Reprezentând în mod normal 1-2% din conținutul total celular, chaperonele sunt universal sintetizate de către celule, ca răspuns la distresuri, unul dintre aceștia fiind creșterea temperaturii.

Rolul lor în vulnerabilitatea macromoleculară este crucial (55) deoarece:

- în condiții normale, însoțesc sinteza de noi proteine, facilitând plicaturarea lor, adică dobândirea unei structuri tridimensionale, configurație necesară pentru a deveni funcționale;
- în condiții nefavorabile, distresante și patologice, proteinele își pierd plicaturarea normală (structura spațială) formând agregate intracelulare, care perturbă activitatea celulelor, determinând chiar moartea acestora;
- în șocul termic sau în oricare alt distres manifestat la nivelul celular, proteinele chaperone:
 - previn agregarea,
 - se opun și chiar opresc procesul agregării, dacă acesta a fost deja inițiat,

- iar, ca al treilea mecanism, activează degradarea proteolitică a proteinelor a căror agregare nu mai poate fi oprită sau a proteinelor deja agregate.

Prin apărarea homeostaziei la nivel macromolecular, deoarece cele mai multe chaperone apar și activează în situații nocive și disstresante, se opun vulnerabilității macromolecular-subcelular-celulare; invers, creșterea VB determină o scădere a eficienței lor.

Vulnerabilitatea biologică la nivel subcelular

În neuron, VB la nivel subcelular este o consecință a caracteristicilor sale. **Neuronul** este o celulă postmitotică fixată (în faza Gt) cu viață lungă, are cea mai mare redundanță structurală-funcțională și a dobândit **cea mai dezvoltată ultra-diferențiere** (structurare morfologică) și **cea mai înaltă ultraspecializare** (activitate funcțională), ceea ce determină ca sistemul nervos să lucreze (în plan energetic și informațional) la cel mai scăzut nivel de entropie (dintre toate aparatele, organele și celulele organismului), (22, 23).

Suportul neurometabolic → subcelular al acestor proprietăți este dat în neuron - în comparație evidentă cu celelalte tipuri de celule - de (22, 23):

- ① cea mai intensă **sinteză proteică** - evidențiată prin concentrația cea mai mare de **ARN** (dintre care 70% este ARN-ul ribozomal) / celulă (neuron), structurat în ribozomi și reticul endoplasmic rugos (nivel subcelular - microscopie electronică), care datorită abundenței sunt grupate, stratificate, stivuite în corpii tigroizi - corpii Nissl (nivel celular - microscopie optică);
- ② asigurată (deci, dependentă, vulnerabilă) de **metabolismul energetic** cel mai intens și cu randamentul cel mai mare / celulă, fapt dovedit și prin structurarea subcelulară în cantitatea (concentrația) cea mai mare de **mitochondrii** / celulă (neuron);
creierul - deși reprezintă doar 2,5% din greutatea corpului utilizează 17% din debitul cardiac - este consumatorul cel mai mare de glucoză - de 2 ori mai mult decât mușchiul, de 3 ori mai mult ca rinichiul, substratul energetic fiind aproape în exclusivitate glucoza ($QR \approx 1$) și este organul cel mai aerob, deoarece produce energie 5/6 pe calea aerobă - ciclul acizilor tricarboxilici (36 molecule de ATP) și numai 1/6 prin glicoliză anaerobă (2 molecule de ATP);
- ③ și reciclată prin cel mai eficient, activ și bine reprezentat cantitativ **sistem de reciclare subcelulară**, exprimat la nivel neurochimic prin enzime litice și structurat la nivel subcelular în concentrația cea mai mare de **lizozomi** (primari, secundari) / celulă (neuron).

Raportând la VB - nivel subcelular, caracteristicile (performanțele) neuronului în plan neuro-metabolic și subcelular pot fi grupate și în dinamica metabolismului: metabolismul (funcțional - structural) = anabolism (sinteză, construcție) ① Ø ③ catabolism (distrucție), unde Ø reprezintă ② metabolismul energetic, care furnizează energia biochimică (ATP) prin care sunt alimentate continuu cele 2 procese antagonice: ① / ③.

Stresul oxidativ este provocat prin perturbarea divergentă: solicitări / resurse, adică de dublul dezechilibru dintre: agresiunea oxidantă - în creștere / și apărarea anti-oxidantă - în scădere (26).

Astfel, **binomul stres / vulnerabilitate**, analizat în **neuron** la **nivel subcelular**, relevă în **relație etio → patogenică** următoarele:

- **stresul oxidativ** va fi cu atât mai nociv cu cât:
 - va fi mai mare agresiunea (exo- / endo-genă) prin radicali liberi, pro-oxidanți, per-, auto-, co-oxidare;
 - va fi mai mică protecția și apărarea (exo- / endo-genă) susținute prin quenchers, scavengers, anti-oxidanți;
- **vulnerabilitatea** (mai ales cea acumulată în timp prin **uzură → îmbătrânire**) va fi cu atât mai mare cu cât:
 - metabolismul energetic va scădea prin pierderi mitocondriale și anabolismul se va reduce prin scăderea sintezei de ARN → proteine, enzime → organite subcelulare;
 - catabolismul va depăși anabolismul și va deveni inefficient în reciclarea - curățirea - regenerarea subcelulară, fapt tradus prin acumularea progresivă și neeliminarea deșeurilor subcelulare (24).

Invers, dubla reechilibrare convergentă a rapoartelor (balanțelor, binomurilor): stres oxidativ / protecție și apărare anti-oxidantă; și vulnerabilitate-fragilitate / rezistență-vitalitate, se face în **relație patogeno ↔ terapeutică**.

Acumularea în timp a stresului oxidativ, crește VB în neuron, de la nivel metabolic la nivel subcelular și celular:

- în plan **neurometabolic** prin acumularea „deșeurilor metabolice” - exces de: radicali liberi, calciu intracelular, legături încrucișate, grupări disulfurice (oxidate), peroxizi lipidici, polimerizări (dolicoli), proteine insolubile (în apă);
- la nivel **subcelular**: supraîncărcare mitocondrială cu calciu, deșeuri mitocondriale și mitocondrii alterate, acumularea „deșeurilor subcelulare” - pigmenti lipofuscinici (pigmenți de uzură, lizozomi terțiari, lizozomi bătrâni - proveniți din digestia lizozomală în principal a mitocondriilor alterate) și pigmenti ceroidici;
- în plan **neuronal**: conglomerarea, îngrămădirea structurală a pigmentilor lipofuscinici (în condiții normale) și ceroidici (în condiții patologice) - ce reprezintă **markeri neuro-psiho-biologici** pentru **stresul (oxidativ)** și **vulnerabilitatea subcelulară-celulară** (24).

Vulnerabilitatea biologică la nivel celular

Din punct de vedere cantitativ nivelul celular este controlat prin două procese fiziologice normale opuse: diviziune celulară (mitoza) și apoptoza (moartea celulară programată).

Apoptoza (în lb. greacă veche *apoptein* = a arunca în afară sau prin unirea a două cuvinte *apo* = din, de pe și *ptosis* = cădere; cuvânt utilizat de Homer în

Iliada, cu sensul de cădere a frunzelor din copaci odată cu sosirea toamnei și fenomen intuit și postulat de C. Vogt în 1842) reprezintă moartea celulară normală, izolată și programată, care încheie astfel ciclul celular normal al unei celule, creând condiții fiziologice pentru înlocuirea sa (19, 40). Prin aceste caracteristici, apoptoza devine un factor cheie în homeostazia tisulară, în embriogeneză și morfogeneză, fiind un arbitru al creșterii, diferențierii și regenerării.

Apoptoza, ca proces fiziologic la nivel celular, este înscrisă în programul genetic al celulei, se desfășoară cu consum de energie și are etape și mecanisme biochimice proprii de desfășurare (12), fără a fi însoțită de procese inflamatorii și reacții tisulare.

Apoptoza se deosebește fundamental de **necroză** (în lb. greacă veche *nekros* = moarte, *nekrosis* = mortificare), care reprezintă moartea celulară patologică. Consecință a intervenției unor factori nocivi externi - moartea necrotică, nu este controlată genetic și întotdeauna este însoțită de procese inflamatorii, care lasă rămășițe și deșeuri celulare, alături de cicatrici tisulare.

Dereglarea **apoptozei** se întâlnește în diverse situații patologice și se manifestă în ambele sensuri:

- declanșarea prematură și accelerată a apoptozei în uzură, îmbătrânire și boli neurodegenerative;
- inhibarea apoptozei în procesele tumorale.

Scăderea vulnerabilității la nivel celular, concomitent cu creșterea rezistenței biologice se poate realiza prin modularea apoptozei și evitarea necrozei.

Modularea apoptozei are un rol important. Ea se realizează prin factorii inductori (pro-apoptotici) și factorii inhibitori (anti-apoptotici) ai apoptozei. Sunt cunoscute efectele anti-apoptotice ale chaperonelor moleculare (în special HSP70 și HSP90).

Intensitatea agentului nociv / patologic determină comportamentul celular: spre apoptoză sau spre necroză. Din această perspectivă, apoptoza devine un mecanism de apărare și adaptare. Astfel, radiațiile ionizante în doze mici și moderate induc apoptoza în țesuturile normale, având rol de trigger (declanșator) al apoptozei prin alterări minime ale ADN-ului celular, care dacă nu pot fi reparate activează gena p53 (pro-apoptotică). În doze mari și foarte mari, radiațiile ionizante produc necroze celulare / tisulare circumscrise sau extinse. La fel și agresiunea prin hipoxie. Poate induce apoptoza sau provoca necroza. Hipoxia blândă spre moderată, întâlnită în zonele adiacente necrozei devine un inductor eficient al apoptozei, prin acționarea genei p53. Hipoxia / ischemia severă determină necroza, care în SNC are o anumită selectivitate.

Evitarea necrozei celulare / tisulare constă în primul rând în evitarea traumatismelor fizice și a agenților patogeni cunoscuți: noxe fizice și chimice, poluare, hipoxie și ischemie, infecții virale și bacteriene. Creșterea rezistenței biologice generale, imunitare și neuropsihice scade vulnerabilitatea la necroză, atunci când agresiunea nu poate fi evitată.

Particularități la nivel tisular, de organ și de sistem (35, 39)

Vulnerabilitatea selectivă a creierului

Consecințele negative ale vieții și societății actuale, agresiunile externe și manifestările nocive ale mediului înconjurător determină cel mai frecvent la nivelul organismului uman:

- **stres oxidativ**, urmat de o cascadă de evenimente negative;
- **stres hipoxic / ischemic**, care poate fi global / regional, tranzitoriu / persistent, stres circulator (scăderea cu înaintarea în vârstă a Debitului Sanguin Cerebral - DSC);
- **disstres** în cele mai diverse forme, având în vedere varietatea, intensitatea și durata agenților stresori nocivi (disstresorii), (30):
 - disstres fizic, chimic, biologic, psiho-social, profesional, informațional, comunicațional, competițional;
 - disstres supraacut, acut, subacut, cronic, postcronic;
 - disstres concomitent, multiplu, prelungit, practic cumularea disstresurilor pe perioade îndelungate.

Desfășurarea în timp a etapelor ontogenetice induce scăderea redundanței structurale și rezervei funcționale, concomitent cu acumularea erorilor și defectelor care nu mai pot fi compensate, eliminate sau atenuate.

În acest mod fragilizarea / scăderea rezistenței organismului uman determină și se desfășoară concomitent cu accentuarea / creșterea VB.

În privința SNC, VB are o particularitate majoră și extrem de importantă: este o **vulnerabilitate selectivă**. Aceasta, deoarece creierul este cel mai neomogen și eterogen dintre organele corpului omenesc, având cea mai complexă și diversificată structurare și funcționalitate. Vulnerabilitatea selectivă înseamnă că la aceeași agresiune / boală, care în ansamblu este globală, creierul reacționează diferit și selectiv, adică sunt afectate numai anumite regiuni / zone, unde se produc modificări patologice biochimico-structurale (2).

Vulnerabilitatea sistemului nervos central (SNC) selectivă la hipoxie / ischemie globală

Agresiunea prin **hipoxie / ischemie globală** determină la nivelul SNC următorul pattern de vulnerabilitate selectivă (16):

- la nivel zonal: teritoriile arteriolare cele mai distale (terminale), stratul celulelor piramidale al hipocampusului, stratul celulelor Purkinje din cerebel, straturile corticale III, IV și V;
- în cadrul unor populații neuronale aparent omogene, cum ar fi stratul celulelor piramidale din hipocamp, anumite sectoare neuronale sunt mai vulnerabile și anume zona CA1 (sector Sommer) comparativ cu zona rezistentă CA3;
- la nivel celular, neuronii sunt mult mai vulnerabili la diverse grade de hipoxie / ischemie decât oligodendroglia, iar acestea sunt mai vulnerabile în raport cu astrocitele.

Important de elucidat sunt mecanismele care fac ca anumite regiuni ale SNC să fie mai vulnerabile, iar altele mai rezistente la situațiile de hipoxie globală tranzitorie / persistentă.

Unul dintre mecanisme ar fi **eliberarea glutamatului**, neurotransmițător ubicvitar, capabil să determine în exces necroza neuronală prin hiperexcitație (moarte neuronală excitotoxică). Astfel, ischemia cerebrală globală tranzitorie induce eliberarea glutamatului în spațiul extracelular (3). În hipocamp, sensibil la acest tip de agresiune, receptorii excitatori pentru glutamat se găsesc în cantitate mare în zona CA1 (sector Sommer), care este cea mai vulnerabilă și care conține, de asemenea în cantitate ridicată, cu precădere un anume subtip de receptor glutamat și anume receptori NMDA (N-Metil-D-Aspartat).

Un alt mecanism de explicare a vulnerabilității la acest tip de hipoxie ar fi **pierderea selectivă (52) a neuronilor GABAergici** (Gamma-Amino Butiric Acid).

O altă modalitate de acțiune implică cunoașterea particularităților chimico-biochimice a diverselor regiuni din SNC. Astfel, se poate înțelege vulnerabilitatea selectivă (necroza) globului palid (globul pallidus) și părții reticulate din substanța neagră (substantia nigra, pars reticulata) la intoxicația cu monoxid de carbon (CO). Aceste două regiuni ale creierului sunt cele mai bogate în fier (Fe), iar molecula de CO are o afinitate extremă la Fe din hemul citocromic (17).

Vulnerabilitatea SNC selectivă la disstres

Fenomenul de disstres - psiho-social și biologic, acut și cronic - caracteristică profund negativă a vieții contemporane, cuprinde desfășurarea în succesiune a trei procese (30):

- primul - agresiunea organismului prin factori stresanți (stresorii), care sunt în continuă creștere, diversificare și permanetizare;
- al doilea - răspunsul adaptativ al organismului - SGA, cu cele trei faze ale sale - faza de alarmă, de rezistență și de epuizare (48). Deseori SGA se transformă în răspuns maladaptativ sau patologic stres-dependent și ca o consecință a creșterii constante a VB odată cu desfășurarea ontogenezei; și
- al treilea - uzura intensă accelerată și acumulată cronic, a creierului și organismului, adică îmbătrânirea prematură. Uzura cronică reprezintă incapacitarea progresivă, neuropsihică și biologică, are ca rezultat scăderea adaptării, vitalității și rezistenței organismului, și este consecința acumulării, în timp, a evenimentelor stresante de viață și a leziunilor provocate de stres.

Datorită creșterii vulnerabilității biologice, pe parcursul ontogenezei, **binomul îmbătrânire ↔ disstres** capătă caracteristici noi (31) prin:

- modificări induse de senescența biologică (structurale și funcționale), urmate de modificări psihice (cognitive și emoționale), care desmodulează interrelația stres-organism bătrân;

- resurse, rezistență și redundanță (biologice și psihice) scăzute, ce determină vulnerabilități (structural-funcționale și cognitiv-emoționale) crescute la agresiuni și disstres. Interrelația a fost de altfel demonstrată și experimental: receptorii glucocorticoizi din creierul de șobolan scad cu vârsta (41), iar aceeași tendință, de descreștere la animalele bătrâne a sensibilității la ACTH manifestă și glandele suprarenale, tendință care poate fi compensată prin niveluri bazale mai crescute de ACTH (54); astfel, șobolanii în vârstă au o vulnerabilitate crescută la stres față de cei tineri, fiind deci mai puțin adaptați la stres (21);
- posibilități adaptative (biologice și psihice) scăzute, care implică creșterea frecvenței și intensității reacțiilor de mal-adaptare, însoțite de accentuarea și agravarea patologiei stres-dependente (a bolilor de adaptare) apărute anterior, în special în stadiul de adult (13);
- scăderea independenței față de stresori, mediul înconjurător și comunitate, în paralel cu creșterea concomitentă a dependenței (și a fricii de dependență) față de mediu, familie și societate.

Complexitatea vieții și diversitatea stresorilor determină la mulți indivizi apariția **tipului C de personalitate** (sintetizat prin **stres cronic** și nivel înalt de **cortizol**). Aceasta deoarece, cel mai adesea, distresorii vieții moderne nu permit un răspuns normal, clar și simplu la stres (în principal reacția de urgență „luptă sau fugi”), cu manifestarea tipurilor A și B de personalitate.

Prin permanetizarea stresorilor, procesul de răspuns la stres-SGA se cronicizează, iar valorile continuu crescute ale hormonilor de stres, în special de adrenalina și cortizol determină modificări și leziuni ale țesuturilor organismului, inclusiv ale creierului. În consecință, **VB la stres este rezultatul în principal a stării hiperadrenergice și nivelului ridicat cronic al cortizolului.**

În concluzie, stresul cronic prelungit, combinat, suprapus și continuu determină **producerea cronică de cortizol și menținerea acestuia permanent la o valoare ridicată**, cu efecte nocive, toxice și lezionale în SNC cât și în alte structuri ale organismului.

În creier, aceste efecte sunt caracteristice și se manifestă prin:

- pierderi celulare selective în hipocamp (42);
- scăderea receptorilor glucocorticoizi (41), odată cu înaintarea în vârstă;
- reducerea sintezei de neurotransmițători cerebrali, cu afectarea memoriei și capacității de concentrare; și
- perturbarea metabolismului neurotransmițătorilor, implicând modificări de dopamină și serotonină, cu apariția stărilor anxioase și depresiilor.

La nivelul organismului provoacă:

- afecțiuni cardio-vasculare, hipertensiune, creșterea nivelului de colesterol și trigliceride;
- diabet zaharat, glicemie ridicată și rezistență la insulină;
- obezitate prin apetit crescut, reducerea oxidării (degradării) grăsimilor și creșterea depozitelor;

- osteoporoză prin accelerarea pierderii de masă osoasă;
- atrofie a mușchilor, prin pierderi de masă musculară;
- infecții virale, bacteriene și fungice, prin scăderea capacității imunitare, a numărului și activității celulelor imunitare.

În acest mod, bolile de (mal)adaptare și patologia stres-dependentă își pun amprenta asupra organismului, și ca o consecință a creșterii VB.

TETRADA ENTROPICĂ:

DISSTRES ↔ UZURĂ ↔ ÎMBĂTRÂNIRE ↔ POLIPATOLOGIE

Ființa umană acționează ca o entitate bio-psiho-socială, conectată la un mediu complex (natural și cel construit prin civilizație), în continuă mișcare și schimbare. De aceea, sănătatea și boala individului sunt determinate de fenomene multicauzale și plurifactoriale (36, 37).

O interpretare holistică și dinamică a interacțiunilor organism-mediu și sanogenezei-patogenezei prin prisma conceptelor bio-medicale menționate (în special cel al vulnerabilității) conduce către o nouă paradigmă în medicină și psihiatrie, și anume **tetrada-cascada etio-patogenică: disstres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie** (9, 14, 26, 28, 29, 32, 33, 34).

Componentele tetradei: caracterizare, structură și dinamică

O evaluare generală a tetradei implică:

- ① - disstresul (acut-cronic; de mediu-societal-psiho-social; metabolic-oxidativ-biologic), (26, 30);
- ② - epuizarea (faza a 3-a a SGA), (46), uzura (24, 26, 38), deteriorarea, acțiunea triplă a stresului oxidativ (creșterea atacului radicalilor liberi ⊕ scăderea apărării antioxidative ⊕ acumularea progresivă a deșeurilor subcelulare), (18, 33, 38);
- ③ - îmbătrânirea (neglijabilă, graduală, accelerată sau rapidă; normală și patologică), (15);
- ④ - boala și polipatologia (genetică-dobândită; acută-cronică; bolile radicalilor liberi / stresului oxidativ / inflamatorii / degenerative; patologia stres-dependentă; bolile somatice; bolile asociate îmbătrânirii; polipatologia persoanelor în vârstă), (6, 13, 47).

Cele 4 componente ale tetradei crează o cascadă etio-patogenică - **Figura 1**. Trăsăturile lor comune, de bază sunt prezentate în **Tabelul 1**. Prin acumulări succesive, dinamica globală a cascadei în timp, în ontogeneză determină ruina sănătății și în final distrugerea sistemului (moartea individului).

Mecanisme fundamentale ale cascadei declanșate de disstres

În timpul ontogenezei, tetrada etio-patogenică se transformă într-o cascadă auto-întreținută, care este agravată de circuite de multiplicare patologice, vicioase.

La rândul său, fiecare proces acționează asupra următorului prin creșterea vulnerabilității și scăderea adaptării.

Dezechilibrul progresiv indus de stresul oxidativ este o verigă comună a componentelor tetradei, crește prin multiplicare continuă de la disstres → uzură → îmbătrânire → la boală și polipatologie și în final atinge perturbarea patogenică maximă prin concomitența acestor 4 procese (33, 36).

Tabel 1. Caracteristicile fundamentale ale cascadei etio-patogenice:
disstres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie

Interconexiunea dintre cele 4 entități: ① Disstres ↔ ② Uzură ↔ ③ Îmbătrânire ↔ ④ Polipatologie	
1. Sunt procese entropice: cresc entropia, cu dezorganizarea sistemului	
2. Acționează anti-homeostatic, anti-alostatic și anti-stabilitate	
3. Provoacă scăderea progresivă a capacității adaptative, rezistenței și vitalității (energiei neuro-psiho-biologice-metabolice)	
4. Măresc activitatea stresului oxidativ → cresc pagubele provocate de stresul oxidativ → și induc bolile stresului oxidativ	
5. Modifică imunitatea: bolile autoimune și deficiențele imunologice	
6. Devin factori de risc și factori etio-patogenici, provoacă și / sau accelerează disstresul, deteriorările, senescența patologică (senilitatea) și bolile (polipatologia)	
7. Patologii specifice asociate:	
• disstres → patologia stres-dependentă, bolile psihosomatice,	
• uzură → neurastenii, sindrom de oboseală cronică, sindrom metabolic	
• îmbătrânire → boli asociate îmbătrânirii	
• boli, de la acute la → cronice și boli degenerative	
8. Hetero- și/sau auto- intensificarea prezentă prin cercuri vicioase, cascade patologice și asocieri multiple, simultane	

În sinteză, mecanismele fundamentale ale cascadei / tetradei disstresului sunt reprezentate de:

- încărcarea alostatică, supraexpunerea la hormonii de stres în decursul timpului, hiperactivitatea prelungită-cronică excesivă, epuizarea adaptării (41, 42);
- creșterea vulnerabilității globale și augmentarea progredientă a acțiunii de fragilizare a acestei cascade;
- multiplicarea progresivă a riscurilor și pericolelor la nivel metabolic, biologic, imunitar, endocrin, nervos, psihic, comportamental (5);
- progresia uzurii, stricăciunilor și deteriorării, cu acumularea finală a deșeurilor și reziduurilor macromolecular-subcelulare (24, 38);

- boli ale radicalilor liberi și stresului oxidativ, boli inflamatorii - autoimune - degenerative (18);
- apoptoză anormală și necroză, cu pierdere și moarte celulară, atrofi tisulară și de organ;
- instabilitate genomică, dis-diferențiere, imunodeficiență (7), cancere;
- morbiditate, îmbătrânire patologică, polipatologie, alterarea severă a calității vieții, mortalitate.

Sănătatea individului

Nivelurile progresive
ale
cascadei distructive

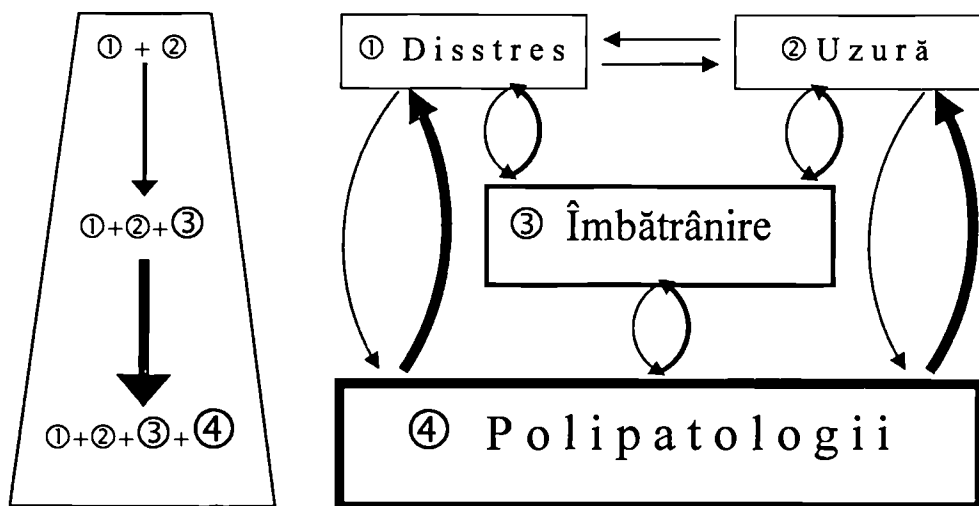


Fig. 1. Structurarea dinamică a cascadei disstres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie

Determinarea etio-patogenică a tetraidei

Tetrada (cascada) etio-patogenică este modulată prin interacțiunea a 4 procese (luând în considerare intensitatea, perioadele de acțiune și consecințele lor):

- stresul și SGA (46, 48);
- tipurile de personalitate A, B, C și D;
- axul HHS (43);
- cercurile vicioase disstres → boală → disstres.

SGA este compus din succesiunea a trei faze: I - reacția de alarmă, II - adaptarea, rezistența, și III - epuizarea, stresul pe termen lung (46). Referitor la homeo- și alostazie, fazele I și III sunt critice, cu grad ridicat de vulnerabilitate, în timp ce faza II conferă stabilitate sistemului.

În fazele I și III, datorită amplitudinii (intensității) și duratei lor excesive, depășirea nivelului de pro-adaptare conduce la vulnerabilitate crescută și apariția bolii.

Ca o regulă, există o patologie specifică fiecărei faze. Pentru faza I, ea este reprezentată de modificări acute, boli mintale și somatice. Pentru faza III, ea este constituită de deteriorări și afecțiuni cronice, deficiențe imunologice (care induc boli infecțioase sau cancer), patologie inflamatorie și infecțioasă, moarte celulară, atrofie și îmbătrânire patologică.

Fazele SGA sunt amplificate (prin patologie) sau reduse (cu promovarea sanogenezei) prin funcționarea cuplurilor: disstresuri acute-cronice / eustresuri ⊕ boli ale stilurilor de viață înalt stresante / stiluri de viață nestresante ⊕ tipurile A, C, D / B de personalitate.

Stresul acut ⊕ stilurile de viață înalt stresante ⊕ tipurile A și D de personalitate generează împreună starea hiperadrenergică (5, 6, 50) cu:

- patologie mentală și de comportament specifică: reacții psihice la stres sever și boli de adaptare, anxietate fobică, anxietate, boli disociative (de conversie) sau somatoforme; și
- patologie somatică: boli cardiovasculare (aritmii, hipertensiune, cardiopatie ischemică, infarct miocardic acut) și boli cerebrovasculare (accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic).

Stresul cronic ⊕ stilurile de viață foarte stresante ⊕ tipul C de personalitate alterează împreună activitatea axului HHS (prin creșterea sau scăderea funcției lui normale).

Stările asociate, în mod cronic sau recurent, cu încărcarea suplimentară a sistemului de stres hiperactiv → funcționarea excesivă a axului HHS → hipercortizolism → alterarea reglării comportamentului → modificarea adaptării periferice (6, 44) sunt reprezentate de:

- stres cronic, exercițiu fizic excesiv (atletism de performanță);
- sindrom premenstrual (ICD-10 N94.3, sindrom de stres premenstrual), graviditate (ultimul trimestru);
- tulburări de panică și anxietate, tulburări obsesiv-compulsive, depresie severă;
- alcoolism cronic, sevraj de alcool și narcotice;
- hipertiroidism, sindrom Cushing, diabet zaharat, sindrom metabolic (sindromul X = ușor → moderat → sever: obezitate, rezistență la insulină, dislipidemie, hipertensiune);
- tulburări gastro-intestinale „funcționale”.

Stările asociate cu epuizare - hiperactivitatea sistemului de stres → hipofuncționarea axului HHS → deficiență de glucocorticoizi → alterarea reglării de comportament → modificarea adaptării periferice (6, 13) sunt:

- stresul postcronic;
- depresie postpartum, depresie la menopauză;
- depresie recurentă, sindrom de oboseală cronică;
- sevraj de nicotină;
- hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenală, tratamentul sindromului post-Cushing, terapia post-glucocorticoidă;
- fibromialgia, artrita reumatoidă.

Cercurile vicioase disstres → patologie → disstres provoacă, mențin și agravează bolile și descresc eficacitatea tratamentelor în afecțiunile somatice. Stresul niciodată nu acționează singur, ci împreună cu dezechilibrele și consecințele pe care le provoacă.

Disstresul induce triada psiho-patologică: disstres ⊕ anxietate ⊕ depresie, care se transformă în tetrada disstres ⊕ anxietate ⊕ depresie ⊕ perturbări ale somnului (8, 58). Consecințele acestor două entități (triadă și tetradă) sunt reprezentate de alterarea axului HHS și a imunității, care la rândul lor cauzează și agravează bolile somatice.

Diagnosticul și evaluarea cascadei: nocivitate și intensitate

Complexitatea, interacțiunile și consecințele tetradei pot fi evaluate numai plurivalent și prin instrumente multiaxiale. Cele 4 entități ale cascadei trebuie investigate individual, în ansamblu, simultan, multiplu și în dinamică. Se impune un **diagnostic global** (ceea ce stadiul prezent al tehnologiei bio-medicale permite) și un **tratament holistic** (posibil prin conceptele actual admise și prin dezvoltarea intensivă a terapiilor etio-patogenice și ortomoleculare).

Disstresul se cercetează la nivel psiho-social și biologic-stres oxidativ.

Pentru evaluarea **stresului psihic, social și societal** se utilizează o scală multiaxială, *WSP - Wheatley Stress Profile* (57, 58), care măsoară prin 9 axe (arii de viață) următoarele: obiceiuri sociale (4 itemi), stresuri sociale (6 itemi), evenimente de viață (5 itemi), probleme sexuale (6 itemi), parametri ai somnului (5 itemi), starea psihică (6 itemi), bătrânețea - peste 65 ani (4 itemi), la femei menstruația - menopauza (7 itemi), stresul și sistemul cardio-vascular (2 itemi).

Diagnosticul și cuantificarea cu instrumentul WSP furnizează următoarele date:

- nivelul de stres în diferite arii de viață (cele 9 axe), gradat în 6 intensități: neînsemnat, ușor, moderat, marcat, sever și foarte sever;
- scorul total de stres, individualizat pentru fiecare arie și global pentru pacient; și
- cantitatea de stres într-o anumită perioadă a vieții.

Scala WSP caracterizează plurivalent stresul global din tetradă-cascadă la nivelurile:

- psiho-social: axele 1, 2 și 3;
- psihiatric: axele 5 și 6;
- psihosomatic: axele 4, 8 și 9;
- îmbătrânire: axa nr. 7 direct și celelalte 8 axe indirect.

Evaluarea **stresului la nivel biologic-stresul oxidativ**, fenomen implicat în etio-patogeneza a peste 100 boli umane și animale, se realizează în două direcții (planuri) opuse:

- măsurarea factorilor agresionați - radicalii liberi (în principal specii reactive ale oxigenului și azotului) și
- dimensionarea apărării antioxidative a organismului.

OSP - Oxidative Stress Profile (10, 11) măsoară cei mai răspândiți și nocivi radicali liberi pentru structurile celular-subcelulare: oxigen singlet, superoxid, hidroxil, peroxil, peroxid de hidrogen, oxid nitric.

TAS - Total Antioxidant Status (10, 11) cuantifică nivelurile (din ser sau plasmă) ale apărării anti-radicali liberi: superoxid dismutaza, glutatión peroxidaza, glutatión reductaza, fier-TIBC (total iron-binding capacity), transferină, feritină, albumină, bilirubină și acid uric.

Diagnosticul **uzurii-senescenței** trebuie să evidențieze precoce și în timp util terapeutic dereglările în curs de a se produce, care accelerează îmbătrânirea și instalarea patologiei. El se înscrie ca un deziderat necesar în promovarea sănătății și prevenirea bolilor.

Identificarea stilurilor de viață, în numeroase cazuri anti-sanogenetice, se continuă cu examenul clinic general și determinările hematologice și biochimice standard. În plus, tehnologia imagistică - PET/CT (position emission tomography/computed tomography) contribuie la un diagnostic rapid și cu acuratețe a patologiei inflamatorii cronice - degenerative și a celei proliferative (canceroase). Determinarea și analiza indicatorilor de pro-inflamație, inflamație cronică, și a markerilor tumoralii completează evaluarea pacientului.

În **senescența** normală, îmbătrânirea patologică și tratamentele neuro-psiho-geriatrie, investigarea globală trebuie extinsă la nivel psihopatologic cu alte instrumente de evaluare multidimensionale (4). În acest sens, aplicarea unei perechi de scale este foarte indicată. De exemplu, *SCAG - Sandoz Clinical Assessment-Geriatric Scale* (51) - scală de heteroevaluare, cu 7 grade de intensitate simptomatologică poate fi asociată cu *SASG - Self-Assessment Scale-Geriatric* (59) - scală de autoevaluare, cu 7 grade ale frecvenței simptomatologiei. Scalele SCAG și SASG sunt compuse din 19 itemi (18 simptome specifice și 1 item global), grupați în 5 factori structurali (axe): disfuncții cognitive, relații interpersonale, tulburări afective, apatie și disfuncții somatice.

În acest algoritm, diagnosticul **bolii-polipatologiei** se face rapid, precoce și cu șanse terapeutice ridicate.

În concluzie, diagnosticul fiecărei entități a tetradei, cuplat cu evaluarea de ansamblu a cascadei ca nocivitate și intensitate, redau un tablou complet al sănătății - lipsei de sănătate a individului, definit ca ființă bio-psiho-socială activă și utilă. În plus, intervențiile terapeutice se pot desfășura în timp real, reversibilitatea și recuperarea fiind însemnate.

MECANISME DE BAZĂ ÎN SANOGENEZĂ ȘI ÎN PROMOVAREA SĂNĂTĂȚII

Terapii în cascadă anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire, anti-polipatologie

În antiteză cu mecanismele fundamentale ale cascadei entropice, au fost elaborate și dezvoltate strategii în promovarea sănătății - longevității și pentru antagonizarea tetradei etio-patogenice: disstres → uzură → îmbătrânire → polipatologie.

În esență, mecanismele de bază anti-stres, anti-uzură, anti-îmbătrânire și anti-polipatologie pentru neutralizarea și tratamentul cascadei-tetraei sunt reprezentate de (27, 28, 29):

- consolidarea suportului și resurselor pentru homeostazie, alostază și mecanismele adaptative;
- creșterea rezistenței și stabilității sistemice, de la nivel molecular la nivel de organism;
- asigurarea protecției multi-nivel, împotriva riscurilor și pericolelor (32);
- descreșterea uzurii, curățarea deșeurilor macromolecular-subcelulare prin lipofuscino-/ceroido-liză și eliminarea lipopigmenților prelucrați (25, 32, 33);
- realizarea protecției active împotriva atacurilor radicalilor liberi și anti-stres oxidativ, simultan cu creșterea apărării anti-oxidative (25, 34);
- mărirea plasticității și a capacităților de reparare și regenerative (23, 28);
- întărirea protecției și stabilității genomului, inducerea imunomodulării;
- promovarea sănătății (mentală, biologică și stil de viață), îmbunătățirea calității vieții, realizarea longevității sănătoase (31, 37).

Cercetările și evaluările multiaxiale complexe (ca severitate și consecințe) a fiecărei verigi (proces) din această tetradă-cascadă etio-patogenică conduc la formularea și dezvoltarea noilor strategii eficiente profilactice, terapeutice și de recuperare, precum și la un mai bun control și management al stresului - uzurii - îmbătrânirii - polipatologiei.

Diagnostic global și tratament holistic (39)

Noua abordare diagnostic-tratament prin prisma tetraei-cascadă disstres → uzură → îmbătrânire → polipatologie este reprezentată de diagnosticul global și tratamentul holistic. Aplicarea lor va avea efecte imediate asupra sanogenezei individului și va conduce în viitorul apropiat la creșterea eficienței și diminuarea costurilor asistenței și tratamentelor medicale.

Perspective în managementul sanogenezei umane și al prolongevității

Datorită progreselor civilizației, dar și părților ei negative, promovarea sănătății umane (biologice și mintale), prevenirea bolilor și inducerea prolongevității și-au schimbat configurația, dinamica, procedurile actuale și de perspectivă.

Ca strategii viitoare, alături de promovarea sănătății mediului înconjurător și ecologice, susținerea sanogenezei individului va trebui să ia în considerare și această nouă paradigmă: distres → uzură → îmbătrânire → polipatologie.

Bibliografie selectivă

1. Anderson, D. M. (ed.), *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 30th ed., Saunders, Philadelphia, PA, 2003.
2. Auer, R. N., Benveniste, H., Hypoxia and related conditions, pp. 263-314. In: D. I. Graham, P. L. Lantos (eds.), *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed. Arnold, London, UK, 1997.
3. Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., Diemer, N. H., Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate în rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.*, 43: 1369-1374, 1984.
4. Burns, A., Lawlor, B., Craig, S. (eds.), *Assessment Scales in Old Age Psychiatr.*, Martin Dunitz, London, GB, 1999.
5. Chrousos, G. P., McCarty, R., Pacak, K. et al (eds.), *Stress - Basic Mechanisms and Clinical Implication*, Ann. New York Acad. Sci., vol 771, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1995.
6. Cooper, C. (ed.), *Handbook of Stress, Medicine, and Health*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1996.
7. Cooper, E. L., *Stress, Immunity, and Aging*, M. Dekker, New York, NY, 1984.
8. Cornuțiu, G. (ed.), *Al 2-lea Congres Național de Psihiatrie Tulburările nevrotice în actuala dinamică a factorilor de stres*, Volum lucrări. Capitolul IV. Vulnerabilitate: 213-291, Ed. Imprimeriei de Vest, Oradea, 2003.
9. Cornuțiu, G., *Breviar de psihiatrie*, pp. 379-385, Ed. Imprimeriei de Vest, Oradea, 2004.
10. Cutler, R. G., Rodriguez, H. (eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*, vol. 1, World Scientific, River Edge, NJ, 2003.
11. Cutler, R. G., Rodriguez, H. (eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*, vol. 2, World Scientific, River Edge, NJ, 2003.
12. Dănăilă, L., Alecu, M., Coman, G., *Apoptoza. Moartea celulară programată*.
Ed. Academiei Române, București, 1999.

13. Derevenco, P., Anghel, I., Băban, A., *Stresul în sănătate și boală. De la teorie la practică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1992.
14. Derevenco, P., Romanian scientific progress in international stress research and stress-aging medicine, *Fiziologia-Physiology*, 16: 9-14, 2006.
15. Finch, C. E., Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence, *J. Gerontol. Biol. Sci.*, 53A: B235-B239, 1998.
16. Garcia, J. H., Morphology of global cerebral ischemia, *Crit. Care Med.*, 16: 979-987, 1989.
17. Garcia, J. H., Anderson, M. L., Circulatory disorders and their effects on the brain, pp. 621-718. In: R. L. Davis, D. M. Robertson (eds.), *Textbook of Neuropathology*, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1991.
18. Harman, D., Free radical theory of aging and disease, *Fiziologia-Physiology*, 14: 4-6, 2004.
19. Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., Currie, A. R., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br. J. Cancer*, 26: 239-257, 1972.
20. McEwen, B. S., Allostasis and allostatic load, pp. 145-150. In: G. Fink (ed.), *Encyclopedia of Stress*, vol. 1 (A-D), Academic Press, San Diego, CA, 2000.
21. Riegle, G. D., Chronic stress effects on adrenocortical responsiveness in young and aged rats, *Neuroendocrinology*, 11: 1-10, 1973.
22. Riga, S., *Studii asupra Acizilor Nucleici din Sistemul Nervos Central în Procesele de Senescență*, Teză de Doctorat, Institutul de Medicină și Farmacie, București, 1976.
23. Riga, D., Riga, S., Mărirea vitalității creierului, factor în promovarea stării de sănătate mintală, *Revista Sanitară Militară*, 82: 421-431, 1979.
24. Riga, D., Riga, S., A neuro-psycho-biological marker for stress and vulnerability, Abstracts, p. 17, *3rd International Congress on Clinical Psychopathology*, Timișoara, April 3-5, 1992.
25. Riga, D., Riga, S., Brain lipofuscinolysis and ceroidolysis - to be or not to be. *Gerontology*, 41(S2): 271-281, 1995.
26. Riga, D., Riga, S., Stres, stres oxidativ, îmbătrânire și patologie neuro-psihică, pp. 211-225. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000.
27. Riga, D., SENS acquires SENSE: present and future anti-aging strategies, *J. Anti-Aging Med.*, 6: 231-236, 2003.
28. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress® therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.

29. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress[®] drug in distress, geriatrics and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
30. Riga, S., Riga, D. (eds.), Stresul și societatea modernă, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11: 1-62, 2004.
31. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Vulnerabilitate, stres și îmbătrânire: dimensiunea antropologică a stresului în senescență, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11: 35-44, 2004.
32. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Protective and cerebral activating therapies with anti-stress, anti-impairment and anti-aging actions, pp. 64-69. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*. Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
33. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Romanian priorities in the biology of stress and regenerative medicine, pp. 69-75. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*. Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
34. Riga, S., Riga, D., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Schneider, F., Romanian priorities in stress therapy and prolongevity medicine, pp. 75-81. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*. Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
35. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Vulnerabilitatea biologică: premiză și parte componentă a vulnerabilității neuro-psihiice, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 12: 13-23, 2005.
36. Riga, D., Riga, S., Mihailescu, R., Etio-pathologic patterns of stress-aging medicine in neuro-psycho-geriatrics, *International Conference of Gerontology*, Arad, RO, Sept. 15-16, 2006; Abstract Book, p. 41, 2006.
37. Riga, S., Riga, D., Mihailescu, R., Synergistic simultaneous anti-stress and anti-aging strategies in geronto-prophylaxis and healthy longevity, *International Conference of Gerontology*, Arad, RO, Sept. 15-16, 2006, Abstract Book, p. 41-42, 2006.
38. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Lipofuscin and ceroid pigments - markers of normal and pathological brain aging, pp. 213-222. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2006.
39. Riga, D., Riga, S., O nouă paradigmă în medicină și psihiatrie: tetrada disstres → uzură → îmbătrânire → polipatologie, pp. 31-75. In: G. Cornuțiu, D. Marinescu (eds.), *Orientări și perspective în gândirea psihiatrică românească actuală*, vol. 1, Ed. Universității din Oradea, Oradea, RO, 2007.

40. Rusu, V., *Dicționar Medical*, ed. 3 rev. ad., Ed. Medicală, București, 2007.
41. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., McEwen, B. S., Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain, *Brain Res.*, 289: 235-240, 1983.
42. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., McEwen, B. S., Prolonged glucocorticoid exposure reduced hippocampal neuron number: implication for aging, *J. Neurosci.*, 5: 1222-1227, 1985.
43. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., McEwen, B. S., The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis, *Endocr. Rev.*, 7: 284-301, 1986.
44. Sapolsky, R. M., Packan, D., Vale, W., Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vitro demonstration, *Brain Res.*, 453: 367, 1988.
45. Schneider, F., *Introduce în fiziologia clinică*, ed. 2, Ed. Viața Medicală Românească, București, 2002.
46. Selye, H., The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation, *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 117-230, 1946.
47. Selye, H., Stress and aging., *J. Am. Geriatr. Soc.*, 18: 669-680, 1970.
48. Selye, H., The evolution of the stress concept, *American Scientist*, 61: 692-699, 1973.
49. Selye, H., *Stress without Distress*, J. B. Lippincott, Philadelphia, PA, 1974.
50. Selye, H., Tuchweber, B., Stress in relation to aging and disease, pp. 557-573. In: A. V. Everitt, J. A. Burgess (eds.), *Hypothalamus, Pituitary and Aging*, CC Thomas, Springfield, IL, 1976.
51. Shader, R. I., Harmatz, J. S., Salzman, C., A new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG), *J. Am. Geriatr. Soc.*, 22: 107-113, 1974.
52. Sloper, J. J., Johnson, P., Powell, T. P. S., Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy, *Brain Res.*, 198: 204-209, 1980.
53. Sterling, P., Eyer, J., Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology, pp. 629-649. In: S. Fisher, J. Reason (eds.), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*, J. Wiley, New York, NY, 1988.
54. Tang, F., Phillips, J. G., Some age-related changes in pituitary-adrenal function in the male laboratory rat, *J. Gerontol.*, 33: 377-382, 1978.
55. Tatu, C., Schneider, F. Tatu, F. R., Pușcașiu, D., Siska, I., Brestoviceanu, D., Molecular chaperones and protein misfolding in disease, *Fiziologia-Physiology*, 10: 3-9, 2000.
56. Wallace, D. C., Shoffner, J. M., Trounce, I., Brown, M. D., Ballinger, S. W., Corral-Debrinski, M., Horton, T., Jun, A. S., Lott, M. T., Mitochondrial DNA mutations in human degenerative diseases and aging, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1271: 141-151, 1995.
57. Wheatley, D., The Wheatley stress profile, *Stress Med.*, 9: 5-9, 1993.
58. Wheatley, D., Stress, anxiety and depression, *Stress Med.*, 13: 173-177, 1997.

59. Yesavage, J. A., Adey, M., Werner, P. D., Development of a geriatric behavioural self-assessment scale, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 29: 285-288, 1981.
60. von Zglinicki, T., Telomeric damage in aging, pp. 121-129. In: T. von Zglinicki (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer, Dordrecht, NL, 2003.

Capitolul 5. STRES, STRES OXIDATIV, ÎMBĂTRÂNIRE, PATOLOGIE NEURO-PSIHICĂ ȘI GENERALĂ

A free radical is a highly reactive chemical species that can react with organic macromolecules leading to cell and tissue damage and consequent functional disruption

N. Delanty, M. A. Dichter, Oxidative injury in the nervous system, *Acta Neurol. Scand.*, 98: 145-153, 1998

Oxidative or free radical injury is a fundamental mechanism of human disease

J. M. McCord, Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance, *Clin. Biochem.*, 26: 351-357, 1993

Increasing evidence has implicated oxidative damage in the pathogenesis of neurodegenerative diseases

M. F. Beal, Oxidative damage in neurodegenerative diseases, *Neuroscientist*, 3(1): 21-27, 1997

Lanțul etio-patogenic: stres (oxidativ) ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ patologie neuro-psihică și generală

Stresul reprezintă un fenomen natural și necesar în lumea vie deoarece stă la baza proceselor de adaptare. Complexitatea fenomenului rezultă din faptul că în condițiile depășirii capacităților de adaptare (psiho-nervoasă și/sau biologic-somatică) ale organismului, semnificația și intensitatea sa fiziologică (eustres) se transformă în patologie (distres).

După sursa stresorilor, stresul este psihosocial (rezultat din interacțiunea mediului psihosocial cu individul) sau neurobiologic, somatic (provocat de interacțiunea mediului înconjurător fizic, chimic și biologic cu omul), iar după forma de manifestare (ca intensitate și durată) stresul poate fi supraacut, acut subacut, cronic sau postcronic.

Stresul (distresul / eustresul) este un fenomen trivalent ale cărui componente se manifestă simultan, succesiv și cumulativ:

- agresiunea individului prin factori de stres (stresori) ⊕
- depășirea / atingerea capacităților adaptative ale organismului (sindromul general de adaptare) ⊕
- acumularea progresivă în timp a uzurii biologice (accelerate / decelerate).

La rândul ei uzura biologică semnifică:

- „prețul”, consecința adaptării;

- ultima fază (a treia) - de epuizare, din sindromul general de adaptare; și
- prin cumulare temporo-spațială duce în final la îmbătrânirea organismului (datorită scăderii progresive a rezervelor funcționale / adaptative, care determină creșterea vulnerabilității la stres).

Stresul are un determinism multifactorial care rezultă din integrarea a numeroase interrelații dinamice: **stres** ↔ **individ** (de amplificare / reducere, dezvoltare / stingere, permanetizare / transformare, cumulare / neutralizare).

s t r e s		i n d i v i d	
• acut / cronic		• rezistență / vulnerabilitate genetică	
		• dezvoltare / maturizare	
• psihic / biologic	↔	• personalitate / comportament	
		• mecanisme de apărare:	
• nespecific / specific		modul de reacție-reactivitate,	
		capacitatea / stilul „coping” etc.	

Rezultatul cantitativ/calitativ al acestor interrelații dimensionează stresul în: factor etio-patogenic, factor de risc, factor declanșator, factor de agravare / cronicizare / multiplicare a patologiei psihice, psiho-somatice, somatice și a bolilor de adaptare, cât și în factor de modificare a răspunsului terapeutic.

Scurta sinteză prezentată a fost necesară pentru a evidenția că stresul - indiferent de natură și mod de manifestare - generează și parcurge în organism o verigă comună și anume **stresul oxidativ** (3, 4, 9, 18, 19, 31).

Acesta este cauzat de dezechilibrul între producerea de specii reactive ale oxigenului și abilitatea sistemelor organismului de a detoxifia produșii intermediari reactivi și/sau de a repara cu ușurință modificările (stricăciunile) rezultate.

Stresul oxidativ cuprinde toate deteriorările oxidative în lanț provocate de radicalii liberi ai oxigenului și moleculelor biologice: oxidare, peroxidare, autooxidare, cooxidare. Activarea oxigenului - proces considerat fundamental și caracteristic al lumii vii - produce **radicalii liberi** ai oxigenului (speciile reactive ale oxigenului): oxigenul singlet și radicalii liberi - superoxid, perhidroxil și hidroxil. Radicalii liberi sunt molecule sau fragmente moleculare care conțin un electron impar, au proprietatea de a fi foarte reactive și provoacă stresul oxidativ (în condiții de dezechilibru cu factorii anti-oxidanți). Intervin ei însăși ca principal factor de amplificare în producerea „**leziunilor oxidative**”: peroxizi, hiperperoxizi, endoperoxizi și epoxizi, la care se cumulează o nouă amplificare rezultată din dezechilibrarea balanței: prin exces de pro-oxidanți / dublat de deficit în anti-oxidanți.

Principalele specii de radicali liberi care se produc în corpul uman includ radicalii: superoxid, hidroxil, oxid nitric și peroxil (1, 3, 4, 10). În realitatea metabolică - celulară - tisulară, numărul radicalilor liberi, intermediarilor reactivi ai

oxigenului, ionilor și moleculelor implicate direct în stresul oxidativ, este mult mai mare și mai diversificat - Tabelul 1.

În mod similar cu **stresul psihic**, atât „radicalii liberi” cât și „**stresul oxidativ**” sunt concepte dinamice, care funcționează pe principiul balanței (raportului), desfășurat în intervalul delimitat la cei 2 poli prin stări calitative (datorită cantității) opuse:

starea **fiziologică (sanogeneză)** și vârsta de **copil** → **adult**: ● / ●
reprezentate de echilibrul raportului (raport subunitar sau unitar)

surse (exo / endo) de PRODUCERE / surse (exo / endo) de PRODUCERE
„radicali liberi”, „stres oxidativ” și / „quenchers”, „scavengers”, anti-oxidanți și
pro-oxidanți, per-, auto-, co- oxidare / mijloace de îndepărtare produși degradați
⇔ mecanisme de AGRESIUNE / ⇔ mecanisme de PROTECȚIE și APĂRARE

- starea **patologică (boală)** și vârsta de **adult** → **bătrân**: ● / ● reprezentate de dezechilibrarea continuă și progresivă a raportului (raport supraunitar prin dublu mecanism: creșterea număratorului și scăderea numitorului).

Tabel 1. Clasificarea radicalilor liberi, intermediarilor rectivi ai oxigenului, ionilor și moleculelor implicate direct în stressul oxidativ (original), (20, 27, 30)

$\text{HO}^\bullet$	- radical liber hidroxil
$\text{NO}^\bullet$	- radical liber oxid nitric (de azot)
$\text{RO}^\bullet$	- radical liber al oxizilor lipidici polinesaturați (radical liber alkoxil)
HClO	- acid hipocloros
$\text{RS}^\bullet$	- radical liber thiil
$\text{R}^\bullet$	- radical liber alkil
$^1\text{O}_2$	- oxigen singlet $^1\Delta_g$
$\text{O}_2^{\bullet-}$	- radical liber superoxid anion
$\text{HO}_2^\bullet$	- radical liber perhidroxil
$\text{RO}_2^\bullet$	- radical liber peroxil organic
$\text{NO}_2^\bullet$	- ($\text{ONO}^\bullet$) radical liber peroxid nitric
NO_2^-	- anion nitrit
H_2O_2	- peroxid de hidrogen (apă oxigenată)
RHO_2	- (ROOH) hiperoxizi organici lipidici
R_2O_2	- (ROOR) alți peroxizi organici
NO_3^-	- (ONOO^-) anion peroxinitrit (nitrát)
HNO_3	- (ONOOH) acid peroxinitric (azotic)

Caracterizarea în limba engleză a factorilor de stres oxidativ enumerați și grupați în tabel se face curent prin următoarele formulări:

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| • reactive oxygen species | • oxygen - centered radicals |
| • reactive oxygen intermediates | • oxyradicals |
| • free radicals | • other oxidizing (oxidant) species |
| • free radical species | • nonradical derivatives of oxygen |

Agresiunea biologică prin stres oxidativ

Organismul uman este stresat (agresionat) în permanență de atacul radicalilor liberi ai oxigenului (sugestiv putem afirma că omul „se scaldă” într-o „baie de stres” externă și internă de radicali liberi și stres oxidativ) - Tabelul 2 și Tabelul 3.

Tabel 2. Surse exogene și endogene
care produc radicali liberi (superoxid)
în organismul uman (20, 30)

-
- Surse EXOGENE (poluare și medicamente)
 - Iradieri (radiații ionizante și UV)
 - Arsuri
 - Fumul de țigară (fumători activi și pasivi)
 - Oxidarea
 - compușilor organici
 - solvenților organici (ex: CCl_4)
 - medicamentelor (ex: acetaminofen, haloperidol)
 - substanțelor biologice (ex: glutatiunul prin nitriți, hidrazine, bioxid de sulf etc.)
 - Surse ENDOGENE (procese biochimice și fiziologice)
 - Lanțurile de transport electronic
 - din mitocondrii (cloroplaste la plante)
 - din microzomi (reticul endoplasmic)
 - Reacții de autooxidare
 - ionul feros
 - adrenalina etc.
 - Enzime oxidative
 - oxidaze (xantinoxidaza, galactozoxidaza, monoaminoxidaze)
 - oxigenaze (triptofan dioxigenaza, indolamin dioxigenaze, ciclooxygenaza, lipooxygenaza)
 - Celule fagocitare
 - sanguine: neutrofile, eozinofile, monocite, macrofage
 - vasculare: endoteliale
-

Efectele stresului oxidativ depind de intensitatea modificărilor produse. Există o gradație a răspunsului la stresul oxidativ, în funcție:

- de gradul de nocivitate al stresorilor, și
- de posibilitatea mecanismelor de răspuns, de adaptare și de apărare anti-oxidativă ale individului.

Astfel,

- în general, celulele și sistemele organismului, prin sistemele de apărare anti-oxidativă, sunt capabile de a învinge, de a face față micilor perturbații și a-și recâștiga starea inițială de normalitate/funcționalitate;
- procesele oxidative moderate și chiar spre intense pot declanșa apoptoza;
- în timp ce stresurile oxidative intense, severe determină necroza.

Tabel 3. Stresul oxidativ: nivelurile metabolice → celulare și sisteme biologice endogene care produc radicali superoxizi (modificat, după Cutler, 1991), (2)

1. Molecule mici

- Riboflavina (vitamina B₂) redusă, FMNH₂, FADH₂
- Fenoli, difenoli (ex: adrenalina)
- Melanina
- Tioli

2. Enzime

- Triptofan dioxigenaza
- Indolamin dioxigenaza
- Xantin oxidaza
- Citocrom P-450
- Peroxidaza (ex: în timpul oxidării NADP)
- Aldehid oxidaza

3. Organite subcelulare

- Mitocondrii: lanțul de transport al electronilor
 - Microzomi: lanțul de transport al electronilor
-

În sistemele biologice, utilizarea oxigenului pentru producerea de energie reprezintă un mecanism eficient care a fost perfecționat de organismele aerobe: 38 de molecule ATP (din ciclul acizilor tricarboxilici) față de 2 molecule ATP pe cale anaerobă (din glicoliză). Comparativ cu metabolismul anaerob, mecanismul reprezintă în evoluția filogenetică un remarcabil progres biologic, dar rezultatul negativ al evoluției („preț”, consecința) este producerea concomitent cu energia a speciilor de oxigen reactive (radicalii liberi proveniți din activarea oxigenului), care provoacă stressul oxidativ), (2, 3, 4).

Producția de radicali liberi este un fenomen constant în organismele vii. La om 1-3% din oxigenul inspirat este folosit pentru producerea celor 2 kg de radical

superoxid anual. Superoxidul nu are o mare reactivitate, dar prin reacții de dismutare (cu forma sa hidratantă - **radicalul perhidroxil** sau cu 2 ioni de hidrogen) trece în peroxid de hidrogen (apă oxigenată), substanță deosebit de agresivă pentru metabolism și structurile biologice. Calea de apărare a organismului față de superoxid este reprezentată de enzima superoxid dismutază (SOD). Deoarece peroxidul de hidrogen este reactiv în prezența unor ioni metalici sau tioli (acționând ca nucleofil), excesul este descompus eficient de o altă enzimă - catalaza (calea de apărare contra peroxidului de hidrogen).

Radicalul hidroxil are 4 surse de formare, rezultând din următoarele reacții:

- radicalul superoxid + peroxid de hidrogen;
- ionul feros + peroxid de hidrogen;
- radicalul superoxid + chelatul feric;
- chelatul feric + peroxid de hidrogen.

Esențial pentru radicalul hidroxil sunt cele 3 particularități, care-l deosebesc de ceilalți radicali liberi, și anume:

- marea sa reactivitate - poate reacționa cu orice moleculă organică care prezintă efect de „scavenger” sau „quencher”, și
- faptul că organismele vii nu posedă nici un mecanism de apărare - ceea ce îl face deosebit de nociv (agresiv) pentru macromoleculele și structurile biologice,
- de aceea neutralizarea sa reprezintă o importantă cale terapeutică și de protecție anti-îmbătrânire și anti-stres.

Datorită acestor considerente, toate organismele aerobe au dezvoltat din necesitate și în mod fiziologic o rețea (sisteme) complexe și extinse de protecție și apărare, cu funcția de a reduce (neutraliza) efectele toxice ale produșilor proveniți din metabolismul energetic oxidativ, generate prin reacțiile biochimice redox. Astfel, corpul uman care se găsește permanent sub atacul radicalilor liberi este apărat în mod natural și eficient contra (anti) radicalilor liberi și antioxidant.

Stresul (oxidativ) și uzura biologică / îmbătrânirea organismului

Din extinderea fenomenologică a „Free Radical Theory of Aging and Disease” (7) a rezultat conceptul de „Oxidative Stress” (stresul oxidativ și peroxidativ) ca determinism în procesele primare de îmbătrânire (2) - Tabelul 4.

Tabel 4. Stresul oxidativ: modelul cauzal al îmbătrânirii prin speciile reactive de oxigen (modificat, după Cutler, 1991), (2)

-
1. Metabolismul (utilizarea) oxigenului →
 2. Produce specii reactive ale oxigenului (radicali liberi) →
 3. Dereglează (acționează asupra) aparatul genetic celular →
 4. Modifică funcționarea normală a genelor (reglarea și expresia genică) →
 5. Determină procesele de îmbătrânire
-

Conceptul de senescență ca rezultat al dezvoltării normale și proceselor metabolice (fiziologice) este prezentat în Tabelul 5.

Tabel 5. Sursele de produși secundari care induc destabilizarea dependentă de vârstă (modificat, după Cutler, 1991), (2)

-
1. Metaboliți intermediari rezultați din dezvoltare
(creștere și hormoni sexuali)
 2. Metaboliți intermediari rezultați din metabolism
(metabolismul oxigenului): radicali liberi + stres oxidativ
 3. Metaboliți intermediari rezultați din stres
(hormonii de stres, „starea hiperadrenergică”, „starea hipercortizolică”)
 4. Acumularea de deșeuri celulare prin
peroxidare, polimerizare, legături încrucișate
-

Stresul ca fenomen și stresul oxidativ ca proces sunt implicați în determinismul **uzurii biologice și îmbătrânirii** - normale și patologice (2, 3, 4, 21). Atât hormonii de stres ⊕ „starea hiperadrenergică” și apoi „starea hipercortizolică” rezultate din acțiunea stresului, cât și ⊕ radicalii liberi proveniți din activarea oxigenului ⊕ „stresul oxidativ” generează în prima etapă uzura biologică și în a doua etapă o accelerează, deoarece ei acționează pe un organism deja vulnerabilizat, cu rezistență și adaptare scăzute.

Uzura biologică și îmbătrânirea la fel ca și stresul oxidativ, sunt deosebit de elocvente, deoarece „se acumulează” în celulele organismului care nu se mai regenerează prin mitoză (celulele nervoase și musculare) și au ca indicatori (markeri) acumularea progresiv constantă de deșeuri: pigmentii lipofuscini (pigmentii de uzură, de îmbătrânire), (12, 13, 14, 18, 34), proteinele insolubile în apă (prin procesele de peroxidare, polimerizare și legături încrucișate) și acumularea intracelulară de calciu. De aceea, uzura biologică este în fapt acumularea în timp a efectelor nocive provocate de stres și stresul oxidativ. Cu cât o celulă se uzează mai repede și mai accentuat, cu atât ea devine mai fragilă și deci mai vulnerabilă la stres (oxidativ) și cu atât mai repede ea îmbătrânește.

Sensul de influențare al raportului (echilibrului, balanței, compensării):

factori + procese + mecanisme	/	resurse + protecție + apărare
pro-oxidante	/	anti-oxidantă

are semnificații total opuse - antagonice și anume:

- modificarea subunitară (sau menținerea echilibrului) stau la baza rezistenței → longevității → tinereții → sanogenezei; în timp ce
- dezechilibrarea supraunitară provoacă (în lanț etio-patogenic) stres (oxidativ) → uzură (peroxidare) → senescență (acumulare stres oxidativ =

pigmenți de uzură / îmbătrânire = lipofuscină) → patogeneză - leziuni celulare (stres hipoxic, stres ischemic etc.).

Homeostazia acestui echilibru este esențială vieții, caracterizează capacitatea de rezistență - la nivel de unitate (a celulei) → la nivel de organ (a creierului) → la nivel de sistem (a individului) și constituie un mecanism biologic esențial în asigurarea longevității (2, 32).

Acumularea constant-progresivă a **pigmenților de uzură, îmbătrânire și stress oxidativ - pigmentii lipofuscinici** reprezintă în neuroni (celule postmitotice cu viață lungă, fixate în faza G₁) așa cum reiese chiar din denumirea lor - markerii stresului oxidativ, uzurii biologice și îmbătrânirii cerebrale (14, 20, 22, 34). Prezența constantă a enzimelor hidrolitice în interiorul granulelor de lipofuscină demonstrează apartenența acestor entități subcelulare la categoria lizozomală (lizozomi bătrâni, lizozomi terțiari), în timp ce enzimele mitocondriale din masele de pigment lipofuscinic indică preluarea și prelucrarea mitocondriilor deteriorate și alterate (în urma stresului oxidativ), mitocondriile reprezentând sectorul aerob al citoplasmei, iar neuronul desfășurând 85% din metabolismul energetic pe cale aerobă, de către lizozomi (compartiment anaerob) prin digestie litică (20, 22).

Spre deosebire de pigmentii lipofuscinici care se acumulează în condiții fiziologice (de stres oxidativ, uzură și senescență), dar direct înrudiți cu aceștia sunt **pigmentii ceroidici**, care apar și sunt depozitați cumulativ în condiții patologice: stress hipoxic, stres ischemic, alcoolism cronic, alimentație dezechilibrată (exces de pro-oxidanți și/sau deficit de anti-oxidanți), boli neuropsihice (demențe senile - vasculare și degenerative, Parkinson, scleroza laterală amiotrofică etc.) și tratamente cronice cu numeroase medicamente (12, 23, 31).

Radicalii liberi și stresul oxidativ (al lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici); scăderea activității hidrolazelor lizozomale și diminuarea eficienței sistemelor de reciclare subcelulară; excesul de pro-oxidanți, deficitul de anti-oxidanți și reducerea progresivă a apărării anti-oxidative - la care se adaugă stresul hipoxic-hipoxidotic-ischemic; poluare, toxice (inclusiv tutunul și alcoolul); alimentație nerațională și nebalanțată, medicație cronică (pro-oxidantă) - provoacă acumularea accelerată intracelulară (nervoasă și miocardică) a lipofuscinei și ceroidului și sunt verigi comune și markeri ai stresului cronic, uzurii biologice și îmbătrânirii nervoase.

Stresul (psihic / oxidativ) și patologia neuro-psiho-geriatrică

Implicarea fiziologică a radicalilor liberi, deoarece este multiplă, devine periculoasă pentru materia vie în condițiile de rupere a echilibrului de neutralizare a lor. Randamentul scăzut - ineficiența neutralizării excesului de radicali liberi transferă fiziologicul în granițele patologicului, provocând „bolile radicalilor liberi” - Tabelul 6 (7, 8).

Ruperea echilibrului fiziologic: producție / neutralizare se poate realiza pe mai multe căi:

- prin creșterea producției (exo- și / sau endogene);
- prin scăderea neutralizării (carență de antioxidanți și / sau ineficienta funcționare a sistemelor biologice anti-radicalilor liberi); sau
- mixt, prin ambele mecanisme (modalitatea mecanismului mixt este caracteristică pentru îmbătrânire).

Tabel 6. „Bolile radicalilor liberi” („Free Radical Diseases”)
(modificat, după Harman, 1988 și 1993), (7, 8)

-
1. Ateroscleroza
Degenerescenta maculară senilă
Cataracta senilă
Demența senilă (boala Alzheimer)
Boala Parkinson
Deficitele imunitare din îmbătrânire
 2. Amiloidoza
 3. Anemia Fanconi (mieloza aplastică infantilă familială)
Coagularea intravasculară diseminată
Hipertensiunea esențială
 4. Ciroza atrofică (Laënnec)
Pancreatita acută
Diabetul zaharat tip I
 5. Preeclamsia
 6. Sindromul de stres respirator al adultului
 7. Osteoartritele
 8. Lupusul eritematos sistemic
Dermatoza fotosensibilă cu anomalii (boala Bloom)
 9. Cancerul
-

Scăderea progresivă a capacității de apărare anti-oxidativă este un proces constant și comun în stres (psihic, cronic, oxidativ), în uzura biologică și senescenta cerebrală. Deficitul de anti-oxidanți (din alimentație, în stres și în îmbătrânire) amplifică și accelerează disstresul, uzura și senescenta și în final provoacă numeroase boli cronice (33) - Tabelul 7.

Importanța esențială a aportului de anti-oxidanți (α -tocoferol, β -carotenoide, acid ascorbic, seleniu etc.) pentru menținerea sănătății rezultă din faptul că și deficitul singular într-un singur anti-oxidant (de ex. vitamina E) amplifică - accelerează nocivitatea stressului oxidativ și provoacă în final o patologie nervoasă degenerativă caracteristică (11) - Tabelul 8.

Tabel 7. Bolile cronice în relație directă
cu deficitul de antioxidanți din alimentație
(modificat, după Slater și Block, 1991), (33)

-
1. Bolile cardiovasculare
 2. Ischemia miocardică / patologia de reperfuzie
 3. Ischemia cerebrală / patologia de reperfuzie
 4. Boala Alzheimer (demența)
 5. Boala Parkinson (aterosclerotic)
 6. Cataracta
 7. Artrita reumatoidă
 8. Patologia articulară hipoxică / de reperfuzie,
induse de exercițiile fizice
 9. Cancerul (de plămân, esofag, gastric, colon,
displazia cervicală uterină)
-

Tabel 8. Secvențele etio-patogenice provocate de deficitul de vitamina E
(antioxidant) și care au ca rezultat final patologia nervoasă
(după Müller și col., 1992), (11)

-
1. (-) Deficitul de vitamina E (sever sau cronic) →
 2. (+) Creșterea concentrației radicalilor liberi →
 3. (+) Creșterea peroxidării →
 4. Alterarea fluidității membranelor →
 5. (-) Scăderea transportului axonal →
 6. Lezarea axonilor →
 7. Axonopatia distală →
 8. Anormalități electrofiziologice
-

Factorii de amplificare prin exces de pro-oxidanți sunt ionii metalici (în special Fe și de asemenea Cu, Ni, Co, Cd) și xantin oxidaza, iar cei prin deficit de anti-oxidanți sunt mult mai numeroși și diversificați (vitamina C, vitamina E, β -caroten, seleniu, metionină etc.); consecințele patologice provocate de lipsa sau concentrația scăzută a lor au fost prezentate anterior.

Agresionarea creierului prin stres oxidativ, traumatisme, hipoxie, ischemie, hemoragie etc. generează condițiile fiziopatologice pentru producerea excesului de radicali liberi, a peroxidării și pentru acumularea intracelulară a calciului.

Alterarea homeostaziei intracelulare a calciului constituie o nouă modalitate de amplificare în determinismul stres (oxidativ) → uzură → îmbătrânire, care adaugă în plus lezarea și liza membranelor celulare și în final

moartea celulară. Procesul este similar în peretele vascular (stres oxidativ → ischemie) - Tabelul 9, în miocard (cardiopatia ischemică) și în creier (ischemia cerebrală). Producția mărită de radicali liberi provoacă stres oxidativ care duce atât la mărirea permeabilității vasculare (inclusiv la calciu) cât și la creșterea peroxidării lipidelor nesaturate, care determină și ea mărirea permeabilității vasculare (amplificare).

Datorită caracterului destabilizator al calciului ionic asupra membranelor celulare, acumularea lui intracelulară declanșează procese severe, care în final duc la distrucții subcelulare, celulare și tisulare. În revers, reiese importanța și eficiența terapeutică a antagoniștilor de calciu atât pentru cardiopatia ischemică - nifedipin cât și pentru ischemia cerebrală - nicardipin, dar și a anti-oxidanților - vitamina E, care are rol deosebit în menținerea homeostaziei calciului. Mecanisme homeostatice foarte eficiente păstrează gradientul concentrației ionilor liberi de calciu, de la cele intracelulare (de ordinul 0,1 - 0,4 μM) la cele extracelulare (de ordinul mM). Menținerea gradientului, prin numeroase sisteme ca de ex: ATP-aze, translocaze, canale ionice, transportori proteici tip calmodulină este vitală pentru celulă. Depășirea mecanismelor homeostaziente produce în final moarte, necroză și calcificare - Tabelul 9.

Tabel 9. Interrelația stres oxidativ → ischemie amplificată prin perturbarea homeostaziei Ca ionic din peretele vascular

Acțiunea stresului oxidativ (etape)		L a n ț u l etio - patogenic
Stres oxidativ	⇒	• Creșterea permeabilității vasculare→
Stadiu reversibil	⇒	• Scăderea Ca ionic extracelular→ • Alterarea dinamicii Ca ionic mitocondrial→ • Abolirea homeostaziei Ca ionic→ • Scăderea vitaminei E→ • Peroxidarea lipidelor→ • Eflux glutatation redus și oxidarea lui→
Stadiu ireversibil	⇒	• Scăderea în citoplasmă și mitocondrii a glutatationului redus→ • Alterarea enzimelor tiolice→ • Alterarea proteinelor tiolice→ • Modificarea membranelor, pierderea ionilor de potasiu și formarea de detritusuri→
Moartea celulară	⇒	• Liza celulară

Din punct de vedere etio-patogenic și terapeutic este foarte important să relevăm nocivitatea mult crescută a stresului psiho-emoțional comparativ cu stresul biologic, cât și efectul protector (anti-stres) al adaptării (prin antrenament) privind creșterea rezistenței la stres. Astfel, stresul oxidativ la animalele adaptate (măsurat prin intensitatea chemoluminescenței peroxidizilor lipidici extrași din miocard) este - comparativ cu normalul - la stresul hiperoxid de 1,3 ori mai mare, la stresul hipoxic de 1,5 ori mai crescut, în timp ce la stressul psiho-emoțional dureros (nevroză anxioasă provocată prin așteptarea durerii) se mărește de 2,6 ori, ceea ce reprezintă o dublare față de nocivitatea directă a stresului hiperoxid; lipsa adaptării, comparativ cu animalele antrenate, dublează nocivitatea stresorilor menționați (9).

O clasificare actuală bazată pe sinteza datelor moderne, progresul în biomedicină și cercetările autorilor din ultimii 35 de ani, demonstrează legătura directă a radicalilor liberi / stresului oxidativ cu următoarea patologie neuro-psiho-geriatrică (1, 8, 10, 11, 22, 28, 29):

geriatric:

- progeria;
- îmbătrânirea normală (fiziologică);
- senescența patologică (senilitate: psihogeriatrică și neuro-geriatrică).

neurologic:

- *boli neurodegenerative*: boala Parkinson, sindrom Down, scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă (demielinizare), distrofia musculară Duchenne, ataxia-telangelectazia, degenerescența spino-cerebeloasă;
- *boli neurovasculare*: ateroscleroza cerebrală, HTA cerebrală, sindrom Parkinson, ischemia (cronică, subacută, acută) cerebrală, reperfuzia cerebrală, tromboza cerebrală, accidentul vascular cerebral (ischemic tranzitoriu, infarct, hemoragie);
- *traumatismele cerebrale*, edemul cerebral, epilepsia.

psihiatric:

- stresul psihic (supraacut, acut, subacut, cronic, postcronic), neurastenia (sindromul de oboseală), sindromul de oboseală cronică;
- deficitul de atenție, scăderea memoriei, descreșterea capacității cognitive, tulburările hiperkinetice, sindromul premenstrual;
- demențele (presenilă și senilă; degenerativă - boala Alzheimer și vasculară - multiinfarct);
- abuzul, intoxicația, dependența, sevrajul de substanțe psihoactive: alcool, cocaină, tutun, cafea;
- depresia, depresia rezistentă; schizofrenia, dischinezia tardivă (post neuroleptice).

Protecția și apărarea anti-oxidantă (contra stresului oxidativ)

Cât este de vitală pentru homeostazia și viața celulară **apărarea anti-stres oxidativ**, rezultă din modul de funcționare a sistemelor respective (din acest fenomen reiese în plus și importanța terapeutică a susținerii sau redresării capacității anti-oxidative în stres, uzură, îmbătrânire și în patologia psihonervoasă legată de senescență).

Funcționalitatea sistemelor de protecție și apărare contra stresului oxidativ se desfășoară într-o secvență temporală și în baza unei compartimentări spațiale. Clasificarea temporală (5) relevă eșalonarea intervenției sistemelor în 2 mari etape - Tabelul 10.

Rezultă că organismul sănătos deține toată aria de intervenție (sanogenetică → terapeutică) anti-radicali liberi și anti-stres oxidativ:

- apărarea primară (intervenție „profilactică”) previne degradările și este reprezentată de cumularea acțiunilor compușilor + enzimelor anti-oxidante; și
- apărarea secundară (eficientă „curativ” și în „recuperare” macromoleculară și subcelulară) îndepărtează sau corectează produșii degradați prin stres oxidativ: ADN, proteine și lipide - astfel spus acolo unde apărarea primară a fost depășită intervine apărarea secundară.

Tabel 10. Mijloace biologice de protecție și apărare contra stresului oxidativ (5)

I. Apărarea primară: previne degradările produșilor și structurilor biologice

1. Compuși anti-oxidanți

- | | |
|---------------------|----------------|
| • Vitamina E | • Seleniu |
| • β - caroten | • Zinc |
| • Vitamina C | • alți compuși |
| • Acidul uric | |

2. Enzime anti-oxidante

- Superoxid dismutaza
- Glutathion peroxidaza/reductaza
- DT - diaforaza
- Catalaza

II. Apărarea secundară: îndepărtează produșii degradați

- Sistemele proteolitice
 - Enzimele lipolitice
 - Enzimele reparatorii ale ADN
 - Proteaze și peptidaze
 - Fosfolipaza A₂
 - Alte enzime (necunoscute)
-

Clasificarea spațială (6) evidențiază extinderea globală a sistemelor anti-oxidante - Tabelul 11.

Compartimentarea biologică a lor cuprinde:

- țesuturile fixe (spațiul intracelular, membranele biologice, spațiul extracelular);
- țesuturile mobile (sângele, lichidul cerebro-spinal); și
- distribuția globală (scavengers circulanți cu masă moleculară mică).

Tabel 11. Compartimentarea biologică a principalelor sisteme anti-oxidante (6)

-
1. Supravegherea antioxidantă globală:
captatori de radicali liberi (scavengers) cu masa moleculară mică
 - glucoza
 - urat
 - ascorbat (vitamina C)
 - glutatiunul redus (GSH)
 2. În spațiul intracelular
 - superoxid dismutaze (intracelulare)
 - catalaza
 - glutatiun peroxidaze
 3. În membrane
 - α - tocoferol (vitamina E)
 - β - carotenoide (provitamina A)
 4. În spațiul extracelular
 - ceruloplasmina
 - transferina și lactoferina
 - albumina
 - hemopexina
 - haptoglobinele
 - superoxid dismutaze (extracelulare)
-

*

Radicalii liberi au un rol puternic pozitiv, fiind una din cheile apariției vieții, evoluției și dezvoltării organismelor vii, inclusiv a ființei umane (1, 3, 4, 8).

Activitatea fiziologică la limita superioară a intervalului homeostatic - alostatic, prelungită peste capacitățile de adaptare, repetată nefiziologic și însoțită de reacții mal-adaptative la multitudinea și varietatea distresorilor produce un important exces de radicali liberi endogeni. La aceștia se adaugă excesul în continuă creștere al radicalilor liberi exogeni, mulți dintre ei fiind rezultatul acțiunilor negative cu efecte nocive pe termen lung asupra mediului extern și al neînțelegerii conexiunii om-mediu în toată complexitatea ei.

Posibilitățile adaptative ale apărării anti-oxidative din organism și componentele sale (19, 25, 27, 32) fiind astfel mult depășite, se relevă cea de a doua față (fațetă) a radicalilor liberi, rolul lor extrem de nociv și puternic negativ. Ei devin în acest mod cauze inițiale determinante în patologie (inflamație, degenerare, involuție-scleroză, cancer). Un singur exemplu. Oxidul nitric poate trece cu ușurință din rolul său de neuro(cito)protecție în cel de neuro(cito)degenerare, având ca și alți radicali liberi dublă personalitate (*Jekyll and Hyde, friend and foe, double-faced Janus*), (1).

De aceea, calea terapeutică (care va fi detaliată într-un capitol următor) direcționată etio-patogenic, homeostaziant și neurometabolic anti-radicali liberi (medicamente scavengers), (13), anti-stress oxidativ (tratamente anti-oxidante), (15) și în reducerea - eliminarea lipofuscinei și ceroidului (medicație lipofuscinolitică și ceroidolitică), (15, 16, 17, 21, 23) reprezintă:

- atât o terapie medicamentoasă eficientă anti-stress (cronic, psihic, oxidativ), anti-uzură (acumulare de stress oxidativ), (24) și anti-senescentă (hipoanabolism, hipercatabolism, acumulare deșeuri intracelulare), (16, 17, 21, 24);
- cât și o medicație fiziologică, ortomoleculară (25), de activare cerebrală (nootropică), (26, 28, 29) și de creștere a adaptării biologice (27) și neuro-psihice (26).

Bibliografie selectivă

1. Chiuek, C. C., Hong, J-S., Leong, S. K. (eds.), *Nitric Oxide. Novel Actions, Deleterious Effects, and Clinical Potential*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 962, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2002.
2. Cutler, R. G., Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species, pp.1-28. In: W. Pierpaoli, N. Fabris (eds.), *Physiological Senescence and its Postponement: Theoretical Approaches and Rational Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 621, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1991.
3. Cutler, R. G., Rodriguez, H. (eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*, vol. 1, World Scientific, River Edge, NJ, 2003.
4. Cutler, R. G., Rodriguez, H. (eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*, vol. 2, World Scientific, River Edge, NJ, 2003.
5. Davies, K. J. A., Protein oxidation, protein cross-linking, and proteolysis in the formation of lipofuscin: rationale and methods for the measurement of protein degradation, pp. 109-133. In: I. Zs.- Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.

6. Gutteridge, J. M. C., Damage to biological molecules by iron and copper complexes, pp. 69-82. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
7. Harman, D., Free radical theory of aging: current status, pp. 3-21. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
8. Harman, D., Free radicals and age-related diseases, pp. 205-222. In: B. P. YU (ed.), *Free Radicals in Aging*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1993.
9. Meerson, F. Z., *Adaptation, Stress, and Prophylaxis*, Springer, Berlin, 1984.
10. Mihalaş, G., Siska, I., Tănăsie, G., Noveanu, L., Mederle, C., *Oxidul nitric. Implicații fiziologice*, Ed. Mirton, Timișoara, 1999.
11. Muller, D. P. R., Gross-Sampson, M. A., MacEvilly, C. J., Antioxidant deficiency and neurological disease in human and experimental animals, pp. 62-73. In: L. Packer, L. Prilipco, Y. Christen (eds.), *Free Radicals in the Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders*, Springer, Berlin, 1992.
12. Porta, E. A., Tissue lipoperoxidation and lipofuscin accumulation as influenced by age, type of dietary fat and level of vitamin E in rats, pp. 37-74. In: E. Aloj-Totaro, P. Glees, F.A. Pisanti (eds.), *Advances in Age Pigments Research*, Pergamon Press, Oxford, 1987.
13. Riga, S., Pambuccian, G., Oeriu, S., Changes in lipofuscin pigments of rat central nervous sistem under -SH groups' releasing substances' influence, *9th Int. Cong. Gerontol.*, Abstracts , vol. 3, p. 383, Kiev, USSR, 1972.
14. Riga, D., Cotuțiu, C., Ultrastructural and histochemical changes of glial cells from the frontal cortex specific to aging processes, *1st Natl. Symp. Electron Microsc.*, Bucharest, RO, 1973.
15. Riga, S., Riga, D., Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats, *Brain Res.*, 72: 265-275, 1974.
16. Riga, D., Riga, S., Age pigment mobilization agents, brain aging prevention factors, *Czech. Symp. Int. Particip. on Prevention in Geriatrics*, Abstracts, pp. 101-102, Bratislava, Czechoslovakia, 1975.
17. Riga, S., Riga, D., Dynamics of lipofuscin pigments, directing factor of brain aging, *6e Cong. Méd. Int. Féd. Int. des Résistants (FIR)*, Résumés, p. 70, Prague, Tchécoslovaquie, 1976.
18. Riga, D., Riga, S. et al, Subcellular genesis of the nerve lipofuscin pigments, *Acta Anat.*, 99: 307-308, 1977.
19. Riga, S., Riga, D., A synthetic model for the neuro-psycho-biologic stress system, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Abstracts, p. 16, Timișoara, RO, 1992.
20. Riga, D., Riga, S., A neuro-psycho-biological marker for stress and vulnerability, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Abstracts, p. 17, Timișoara, RO, 1992.

21. Riga, D., Riga, S., *Anti-stress, anti-impairment and anti-aging drug and process for manufacturing thereof (Antagonic-Stress® drug)*, Patent Cooperation Treaty (PCT) International Registration PCT/RO 94/00003 and International Patent Publication PCT/WO 95/33486, World Intellectual Property Organization (WIPO), Geneva, Switzerland, 1994-1995; AU Pat. 1998; Eur. Pat. 1999; KR Pat. 1999; RU Pat. 2000; US Pat. 2001; CN Pat. 2001; CA Pat. 2002; JP Pat. 2003; BR Pat. 2005.
22. Riga, D., Riga, S., Lipofuscin and ceroid pigments in aging and brain pathology. A review. I. Biochemical and morphological properties, *Rom. J. Neurol. Psychiat.*, 33: 121-136, 1995.
23. Riga, D., Riga, S., Brain lipofuscinolysis and ceroidolysis, pp. 271-280. In: K. Kitani, G. O. Ivy, H. Shimasaki (eds.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments. State of the Art 1995*, S. Karger, Basel, 1995.
24. Riga, S., Riga, D., An antistress and antiaging neurometabolic therapy. Accelerated lipofuscinolysis and stimulated anabolic regeneration by the Antagonic-Stress synergistic formula, pp. 535-550. In: G. P. Chrousos, R. McCarty, K. Pacák, G. Cizza, E. Sternberg, P. W. Gold, R. Kvetňanský (eds.), *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 771, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1995.
25. Riga, D., Riga, S., Regulation and optimization of the neuronal and glial lysosomal systems by antioxidative and anabolic synergistic therapies - efficient interventions in the prologation of the functional life span and in the brain aging deceleration, *5th Int. Symp. Orthomolec. Med. (Nutrition, Antioxidants in Aging and Disease)*, Program and Abstracts, Abstract no. P66, pp. 148-149, São Paulo, Brazil, 1996.
26. Riga, D., Riga, S., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Cerebral activation therapy in the increase of neuropsychic adaptation, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, 34(S1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 215, 1998.
27. Riga, D., Riga, S., Antioxidative neurometabolic therapy in potentiation of anti-stress adaptation, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, 34(S1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 215, 1998.
28. Riga, D., Riga, S., Anti-stress and anti-aging neurometabolic antioxidative therapy. I. Preclinical synthesis-1998, *2nd World Cong. Stress*, Book of Abstracts and CD-ROM (Conference Proceedings), Abstract no. 0145, Melbourne, Australia, 1998.
29. Riga, S., Riga, D., Nootropic antioxidative therapy in stress, aging and related disorders. II. Clinical review-1998, *2nd World Cong. Stress*, Book of Abstracts and CD-ROM (Conference Proceedings), Abstract no. 0146, Melbourne, Australia, 1998.

30. Riga, D., Riga, S., Stres, stres oxidativ, îmbătrânire și patologie neuro-psihică, pp. 211-225. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000.
31. Riga, D., Riga, S., Hălăläu, F., Schneider, F., Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging, pp. 158-163. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
32. Sitte, N., von Zglinicki, T., Free radical production and antioxidant defense: a primer, pp. 1-10. In: T. von Zglinicki, (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer Academic, Dordrecht, NL, 2003.
33. Slater, T. F., Block, G., Antioxidant vitamins and β -carotene in disease prevention, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(S): 189S-396S, 1991.
34. Terman, A., Brunk, U. T., Aging and lysosomal degradation of cellular constituents, pp. 233-242. In: T. von Zglinicki, (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer Academic, Dordrecht, NL, 2003.

Capitolul 6. **DISSTRESORI - DISSTRES.** **COMPLEXITATEA AGRESIUNII**

Să eviți stresul, înseamnă să eviți viața

Hans Selye (1907-1982),
fondatorul conceptului de stres

*Primul nostru efort trebuie să fie de a afla care
sunt lucrurile care merită eforturile noastre*

René Descartes (1596-1650),
filozof și matematician francez

CARACTERISTICILE STRESANTE ALE CIVILIZAȚIEI ACTUALE

Coordonate contemporane

La începutul mileniului trei, lumea actuală, printre altele, se caracterizează și prin (15):

- **procesul general și complex de mondializare și globalizare**, în toate sectoarele civilizației, de la cele economice la cele socio-culturale și științifice;
- **consecințele negative ale mondializării**, care deși este necesară, prin rapiditatea (de multe ori prea alertă) cu care se realizează, generează contradicții socio-umane și accentuează decalajele tehnice, științifice și culturale, surse de noi și variate disstresuri (de ex. *stresul societal*), (12) ;
- **eforturile de înlăturare a disfuncționalităților, contradicțiilor și decalajelor**, adiacente globalizării (vezi extinderea, proiectele și programele Uniunii Europene) cauzează la rândul lor noi disstresuri (de ex. *stresul de competitivitate, sindromul de burn-out (BurnOut Syndrome)*);
- **explozia populațională**, care a devenit un fenomen incontrollabil și a declanșat *stresul populațional*, cu efecte negative atât asupra omului cât și asupra mediului; urmărind *World Clock* (<http://www.poodwaddle.com/worldclock.swf>) constatăm că vineri, 31 august 2007 la ora 7:47:20 (p.m.) populația globului era de 6.618.064.969, iar la ora 8:04:30 (p.m.), deci după 17 minute ajunsese la cifra de 6.618.067.485, adică cu 2516 oameni mai mult (s-au luat în considerare și persoanele decedate în acest timp);
- **multitudinea războaielor, a zonelor de conflict și cronicizarea lor**, necesare producătorilor și afacerilor cu armament, extrem de avantajoase financiar, cu efecte extrem de grave asupra sănătății umane, generează multiple tipuri de disstres, de la stresuri și traume extreme la cele cronice și postcronice:
 - *reacția stresului de luptă (Combat Stress Reaction),*
 - *reacția acută la stres (acute stress reaction),*
 - *tulburarea post-traumatică de stres (Post-Traumatic Stress Disorder),*
 - *stresurile de menținere a păcii (PeaceKeeping Stresses);*

aceste stresuri mai pot apărea și în alte circumstanțe;

- **consecințele nocive ale modificării** (alterării, distrugerii) **mediului extern** (natural, înconjurător) **la nivel planetar**, de asemenea, cauzează disstresuri (de ex. *stresul climatic*, *stresul ambiental*, determinate de încălzirea globală și schimbările bruște climaterice și meteorologice); deși oamenii conștientizează pericolul acestor intervenții, ele se desfășoară aproape nestingherit, fiind aducătoare de profituri maxime pe termen scurt;
- **globalizarea IT & C** (Information Technology & Communication), avalanșa informațională și mondializarea accesului la informație și comunicare induce *tehnostresul*, *stresul informațional* (2);
- **globalizarea disstresului**, agresionarea bio-psiho-socială prin disstres a populației a devenit globală într-o lume în plin proces de mondializare (11, 13);
- practic, toate aceste **trăsături ale civilizației actuale** devin circumstanțe, factori sau agenți stresanți, pe scurt **stresori ai fenomenului de globalizare**.

Raportul disstres / eustres

Necesitatea *stresului*, considerat de H. Selye ca fiind indispensabil vieții a fost argumentat de nenumărate ori de acesta și colaboratorii săi. Într-adevăr, stresul este o parte necesară a activităților noastre de zi cu zi.

Dihotomia conceptului de stres în două tipuri fundamentale, în eustres și disstres este extrem de necesară pentru înțelegerea, studierea și utilizarea terapeutică a fenomenului (15).

Eustres-ul (*stresul cu caracter favorabil, stresul pozitiv, stresul bun*):

- sprijină individul să-și efectueze activitățile zilnice și să-și realizeze scopurile (obiectivele) mai greu de atins, să aibă reușite, satisfacții și bucurii;
- ne ajută să învățăm noi lucruri, să ne adaptăm la schimbări, să utilizăm creativitatea, să tindem către performanță, să ne angajăm în realizarea de lucruri noi, cu grad ridicat de inventivitate și originalitate;
- ne susține să supraviețuim în timp disstresului, ne conștientizează asupra pericolelor și ne dă posibilitatea de a scăpa de amenințări și primejdii;
- stresorii sunt reprezentați de agenți și situații agreabile din mediul înconjurător, stimuli favorabili pentru individ, trăiri psihice pozitive (emoții, sentimente), iar consecințele pentru organism sunt în general benefice și foarte bune;
- realizează tonusul psihic trivalent (cognitiv⊕afectiv-emoțional⊕volitiv);
- este însoțit, în principal, de o creștere moderată de catecolamine, CRF (Corticotropin-Releasing Factor) - CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), cortizol, și endorfine (α , β și γ); determină reacții fiziologice tonice și de mobilizare;
- induce imunostimulare (creșteri de IgA, interferon γ și celule NK - Natural Killer);
- având în vedere caracteristicile menționate anterior, eustresul poate fi considerat ca *stres homeostaziant și/sau stres alostaziant*.

Disstres-ul (*stresul nociv, stresul negativ, stresul rău*):

- nu ajută individul să-și realizeze obiectivele și sarcinile de zi cu zi, în fapt inhibă abilitățile noastre de a funcționa în regim de normalitate, pe baze zilnice, în ritm circadian (veghe-somn);
- apare atunci când sunt prea mulți stresori, prea intensi și prea nocivi în jurul nostru, când se suprapun (devin concomitenți, simultani) ca tipuri, caracteristici și intensitate, au marcantă caracteristică disconfortantă și negativă (socială, psihică și biologică), fiind în totală contradicție cu necesitățile, aspirațiile și activitatea zilnică;
- este prezent când există un dezechilibru, o lipsă majoră de mijloace în a armoniza posibilitățile, resursele, capacitățile și abilitățile individului cu necesitățile, dorințele, cerințele și obiectivele propuse (mare decalaj între *dorințe și mijloacele de realizare a obiectivelor*) - *teoria cognitivă a stresului psihic* (R. S. Lazarus, H. B. Kaplan);
- determină ineficiența și căderea organismului (socială, psihică și biologică), apariția și evoluția unor tulburări și patologii specifice, care interferează negativ cu activitatea și obiectivele individului;
- este în totală contradicție cu eustresul, practic opusul acestuia prin efectele și consecințele nefaste asupra ființei umane;
- cauzează căderea psihică trivalentă (cognitivă⊕afectivă-emoțională⊕volitivă), cogniția, afectivitatea și voința având o varietate de manifestări în registrul negativ;
- este însoțit, în principal, de o creștere marcată și persistentă de catecolamine (în special noradrenalina și adrenalina) și de cortizol, cu manifestările nocive conexe (funcționale și structurale);
- determină reacții fiziologice secundare încărcării (hiper): adrenergice și cortizolice;
- induce imunodepresie (scăderi de interferon γ și celule NK - Natural Killer, inhibare a fagocitozei), ceea ce determină micșorarea rezistenței organismului față de infecții și față de maladia canceroasă;
- pe baza acestor particularități și prin gradul său de nocivitate, disstresul devine *stres anti-homeostaziant și/sau stres anti-alostaziant*.

În literatura de specialitate se găsesc mult mai multe lucrări care abordează conceptul de disstres decât cel de eustres. Discrepanța este covârșitoare, de cele mai multe ori eustresul fiind doar amintit, ca manifestare antagonică disstresului. Astfel, în cele trei volume ale *Encyclopedia of Stress*, vols. 1, 2, 3 (5, 6, 7) apare indexat numai disstresul - assessment 1: 723-724, concomitants 1: 727-728, description 1: 723-724, influences 1: 724-727, eustresul fiind doar de câteva ori numai menționat.

Există o serie de explicații:

- disstresul este perturbator al sănătății și de aceea i se acordă importanța cuvenită;

- eustresul - ca factori inductori (eustresanți), fenomen (răspuns) și relație (raport) direct: eustresori / răspunsuri (psiho-neuro-endocrino-imunologico-fiziologice) - este mai dificil de delimitat și cuantificat din punct de vedere științific (9).

Dar, eustresul, care reprezintă practic starea de sănătate, de buna funcționare a organismului, *wellness*, devine extrem de important în elaborarea, studierea și implementarea strategiilor (tehnichilor, metodelor) de luptă și acțiune anti-stres.

Raporturile zilnice: distresori / eustresori și distres / eustres devin extrem de relevante și sunt instrumente necesare în:

- evaluarea stării de sănătate a individului;
- în eliminarea distresorilor, acțiune în mare parte limitată, deoarece civilizația actuală și ritmul ei de desfășurare cauzează explozia numerică a distresurilor;
- în crearea de:
 - strategii de creștere a rezistenței organismului și de scădere a vulnerabilității;
 - metode de creștere a adaptării și eficientizare a reacțiilor de *coping*;
 - tehnici de apărare anti-stres;

Sunt zile când distresorii copleșesc eustresorii (raport puternic supraunitar), când distresul surclasează eustresul (de asemenea, raport intens supraunitar).

În plus, aceste raporturi sunt total diferite în etapele ontogenetice. În general:

- în copilărie și adolescență, raportul este subunitar, predominant fiind eustresul, deoarece vitalitatea și redundanța sunt puternice, copilul este protejat de părinți împotriva distresorilor, iar adolescenții sunt motivați în atingerea obiectivelor;
- la maturitate, raportul este în general unitar, putând fi și subunitar, atunci când capacitățile de adaptare și reacțiile de coping sunt folosite corect;
- la bătrânețe, raportul este supraunitar, dominant fiind distresul, deoarece contextul și suportul social deseori este defavorabil, vulnerabilitatea este crescută, rezervele organismului (structurale, funcționale și informaționale) sunt scăzute, iar reacțiile mal-adaptative sunt cumulate (4, 14).

Distresori - distres

Stadiul actual al civilizației umane imprimă distresorilor - distresului anumite trăsături (15):

- în continuă creștere numerică, ca intensitate (nocivitate), varietate (tipuri, diversitate) și răspândire (mondializare), la care se adaugă și distresorii fenomenelor de globalizare;
- marea diversitate și varietate, practic existând distresuri în fiecare domeniu al existenței și cunoașterii, în fiecare activitate și profesiune;
- suprapunerea (simultaneitatea) în timp și spațiu a distresorilor și distresurilor: variați distresori acționând concomitent ⊕ tipuri simultane de distres (supraacut, acut, subacut, cu potențial de cronicizare, cronic și postcronic);

- noi surse de stres derivate din fixarea obiectivelor competitive și înalt performanțiale, în orice activitate umană, începând de la învățământ (atât pentru elevi, studenți, cât și pentru profesori) și terminând cu sporturile (recorduri naționale, europene, mondiale și olimpice în atletism, câștigarea cupelor europene și mondiale etc.);
- creșterea concentrării intelectuale, rigurozității, preciziei și corectitudinii executării operațiunilor - ca cerințe obligatorii - în profesii de înaltă responsabilitate (de ex. transporturi aeriene, urmărirea traficului, supravegherea simultană a mai multor monitoare și panouri de comandă, monitorizarea situațiilor de criză etc.);
- surasolicitarea maximă a mecanismelor de apărare-adaptare-coping (limitate ca număr și posibilități), prin ritmul accelerat (alert) al existenței umane: *Este în afară de orice îndoială că în zilele noastre energia fizică, și mai ales energia psihică de care dispunem, se epuizează incompatibil mai repede decât altădată. Este, de asemenea, în afară de orice îndoială că, tot în zilele noastre, disponibilitățile organismului uman pe linie de adaptare sunt solicitate la maximum. Viața a devenit mai complicată și, în consecință, avem de-a face cu incomparabil mai mulți factori care acționează, fie benefic, fie malefic, asupra noastră* (10);
- lipsa unor proiecte și programe globale (coordonate de ONU - Organizația Națiunilor Unite și OMS - Organizația Mondială a Sănătății) de combatere și control (management) a disstresorilor-disstresurilor. Aceasta se explică prin faptul că alte probleme ale umanității au prioritate și ar trebui rezolvate mai întâi. Dar, după soluționarea lor, având în vedere ravagiile provocate de disstres (*maladia secolului XX și XXI*) și însemnatele pierderi economice anuale aferente, probabil că în viitor, în 2015-2020, aceste proiecte vor fi elaborate și apoi implementate ca programe sanogenetice globale. Sunt remarcabile în acest sens cercetările, rezultatele și concluziile Școlii de Stresologie de la Cluj-Napoca, înființate și conduse de prof. dr. Petru Derevenco, seniorul stresologiei românești. Desfășurate pe parcursul a peste 35 ani, ele devin adevărate priorități românești în domeniu, atât la nivel național cât și internațional: *Colectivul clujean de fiziologie aplicată, studiind numeroase profesii într-o serie de ramuri industriale cât și munca scafandrilor, cea din traficul feroviar, centralele telefonice și calculul electronic, a formulat, de asemenea, recomandări, în parte aplicate de raționalizare a locului, procesului de muncă și mediului ambiant. ... Igiena muncii și ergonomia în ansamblu dispun azi de multiple modalități de combatere a factorilor ambientali defavorabili, fixarea și respectarea unor norme maxim admisibile ale poluanților fizici sau chimici, promovarea unor norme vizând nivelul optim de iluminat sau zgomot etc. Mai dificilă, deși rezolvabilă pe măsura progresului social-economic, apare asigurarea unor condiții psihosociale favorabile conexe muncii, care cuprind o gamă vastă de elemente, de la transportul adecvat spre locul de muncă la*

favorizarea promovării și stimulării morale și materiale în acord cu aspirațiile și posibilitățile individuale. ...Calitatea vieții profesionale, ca o componentă esențială a calității vieții în ansamblu este în mod justificat privită printr-o dublă viziune: cea a muncitorului, fizic sau intelectual, la care primează satisfacția, confortul material și posibilitățile de realizare individuală, și cea a intereselor sociale, organizaționale, de perspectivă, vizând optimizarea capacităților productive și a forței de muncă și sănătatea pe termen lung (3, 4);

- creșterea în complexitate, diversitate și nocivitate a disstresului psihic (8); dar organismul fiind o entitate bio-psiho-socială, în conceptualizarea și delimitarea disstresului psihic trebuiesc luate în considerație și factorii sociali inductori, precum și reacțiile biologice adiacente;
- suprapunerea (simultaneitatea) în timp și spațiu a strategiilor greșite de apărare, răspuns adaptativ ineficient și reacții de mal-adaptare; de ex.:
 - reacții inertiiale, de non-acțiune, paralizante;
 - răspuns biologic la stresul psihic;
 - reacții în totalitate emoționale la stresul psihic (lipsa inteligenței emoționale) și fără evaluarea cognitivă a disstresorilor;
 - reacții mal-adaptative: tabagism, alcoolism (acut și/sau cronic), consumul excesiv de cafea, utilizarea stupefiantelor etc.;
 - apariția și instalarea patologiei psihice, psihosomatice și somatice;
- influențarea și modificarea în sens negativ a calității vieții și activității umane, cu repercursiuni nefavorabile asupra evoluției umane și a civilizației.

PATOLOGIE SPECIFICĂ ADAPTAȚIONALĂ ȘI PROVOCATĂ DE STRES

Strategiile greșite de răspuns adaptativ

Reacțiile nepotrivite și incorecte de apărare, răspuns adaptativ ineficient și reacții (în special psihice) de mal-adaptare pot surveni în orice moment al ontogenezei, dar cresc numeric și ca intensitate odată cu înaintarea în vârstă.

Dacă nu se intervine, ele conduc în final la apariția, instalarea și complicarea patologiei adaptaționale și stres-dependente: manifestări și tulburări psihice, psiho-somatice și somatice.

Patologie specifică corelată cu stresul

Cele două entități:

- complexitatea, persistența spațio-temporală și nocivitatea fenomenului disstres,
- alături de încercările și tentativele nereușit adaptative ale organismului, care ulterior se transformă în reacții mal-adaptative (de proastă adaptare) conduc în timp la instalarea unei **patologii specifice și caracteristice**, provocată de stres, asociată disstresului, în relație cu stresul, stres-dependență

(deoarece, în general, disstresurile coexistă, se mențin, merg în paralel cu instalarea și accentuarea tulburărilor psihice, apoi psihosomatice și somatice).

Această patologie specifică, cu o paletă largă de manifestare persistă - în principiu - și după ce individul a fost scos din mediul stresant.

Tulburările și patologia asociată disstresului cuprind, printre altele, în principal, următoarele manifestări, dereglări, afecțiuni și boli (1, 15, 16):

- *reacția acută la stres (acute stress reaction)*, ICD-10 - F43.0, care netratată sau prost tratată poate evolua într-o altă manifestare patologică;
- *sindromul de burn-out, de epuizare mintală și biologică (BurnOut Syndrome)*, ICD-10 - Z73.0;
- *neurastenia (neurasthenia; Neurasthenie, Nervenschwäche; neurasthénie)* ICD 10 - F48.0;
- *tulburarea post-traumatică de stres (Post-Traumatic Stress Disorder - PTSD)*, ICD-10 - F43.1, DiseasesDB - 33846;
- *sindromul de oboseală cronică (Chronic Fatigue Syndrome)*, ICD-10 - G93.3, DiseasesDB - 1645;
- *bulimia de stres, obezitatea reactivă, supraalimentarea psihogenă (overeating associated with other psychological disturbances)*, ICD-10 - F50.4;
- *sindromul (dis)metabolic [(Dys)Metabolic Syndrome]*, ICD-9 - 277.7, DiseasesDB - 31955.

De notat că aceste afecțiuni pot fi singulare, dar destul de frecvent ele se pot asocia, determinând astfel agravarea patologiei stres-dependente.

Bibliografie selectivă

1. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text revision, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000, (DSM-IV-TR).
2. Brod, C., *Technostress: the human cost of the computer revolution*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1984.
3. Derevenco, P., Anghel, I., Băban, A., *Stresul în sănătate și boală. De la teorie la practică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1992.
4. Derevenco, P., Romanian scientific progress in international stress research and stress-aging medicine, *Fiziologia-Physiology*, 16(1): 9-14, 2006.
5. Fink, G. (ed.), *Encyclopedia of Stress*, vol. 1 (A-D), Academic Press, San Diego, CA, 2000.
6. Fink, G. (ed.), *Encyclopedia of Stress*, vol. 2 (E-M), Academic Press, San Diego, CA, 2000.
7. Fink, G. (ed.), *Encyclopedia of Stress*, vol. 3 (N-Z, Index), Academic Press, San Diego, CA, 2000.
8. Floru, R., *Stresul psihic*, Ed. Enciclopedică Română, București, 1974.
9. Iamandescu, I.-B., *Stresul psihic din perspectivă psihologică și psihosomatică*, Ed. Infomedica, București, 2002.

10. Percek, A., *Stresul și relaxarea*, Ed. Teora, București, 1992.
11. Riga, S., Riga, D., Globalizarea stresului, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11(1): 1-2, 2004.
12. Riga, S., Riga, D., Impactul stresului în societatea modernă: implicarea societății în cercetarea și terapia distresului și patologiei stres-dependente, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11(1): 3-5, 2004.
13. Riga, S., Riga, D., Sănătatea mintală și stresul: priorități ale societății moderne, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11(1): 6-12, 2004.
14. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Vulnerabilitate, stres și îmbătrânire: dimensiunea antropologică a stresului în senescență, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11(1): 35-44, 2004.
15. Riga, S., Riga, D., *Stresologie, adaptologie și sănătate mintală*, Ed. Cartea Universitară, București, 2007.
16. WHO, *The ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*, World Health Organization, Geneva, CH, 1992.

Capitolul 7. UZURA - PIGMENȚII LIPOFUSCINICI ȘI CEROIDICI

In a strictly medical sense, stress is the rate of wear and tear to which a living being is exposed at any one moment

Hans Selye (1907-1982), fondatorul stresologiei

ANALOGII ȘI DIFERENȚE ÎNTRE PIGMENȚII LIPOFUSCINICI ȘI PIGMENȚII CEROIDICI

Acumularea progresivă a lipopigmenților este larg cunoscută ca pecetea îmbătrânirii celulare - pigmenții lipofuscinici, și de asemenea ca produși subcelulari finali ai condițiilor agresive externe de mediu sau interne ale organismului - pigmenții ceroidici (33, 68). Este foarte dificil de a face o diferență clară între pigmenții lipofuscinici și cei ceroidici, din cauză că viața normală și fenomenele de îmbătrânire sunt ambele controlate genetic și de asemenea corelate cu influențele exterioare naturale și patologice (34, 84). În plus, într-o anumită etapă a evoluției lor, aceste entități subcelulare prezintă proprietăți biofizice, biochimice, histochimice și morfologice aproape identice (57, 68).

Cu toate acestea, distincția între lipofuscină și ceroid inițiată prin studiile prof. E. A. Porta este foarte importantă din punct de vedere științific, didactic, teoretic și experimental (69, 80, 81) și deschide noi perspective în cercetarea lipopigmenților.

Pigmenții lipofuscinici (pigmenții de uzură, de vârstă)

În general absenți sau greu detectabili în timpul perioadelor fetale, neonatale și timpurii ale vieții, pigmenții lipofuscinici se acumulează progresiv pe parcursul ontogenezei, mai ales în stadiile de adult și bătrân.

Ei pot fi considerați ca *un fenomen universal* (111, 112), din cauză că lipofuscina a fost găsită în celulele postmitotice cu viață lungă în toate speciile investigate, de la neurospora (49, 50), nematode (25, 123), lipitori (26), muște (18, 19, 37) și broaște (11, 100) până la mamifere - ca de exemplu: șoareci (53, 91), șobolani (31, 42, 73), cobai (54, 79), câini (27), porci (52), maimuțe (17) și oameni (3, 7, 88, 93).

Acumularea lipofuscinei este *un fenomen gradual și dependent de timp* (111, 112), și astfel o trăsătură fundamentală a îmbătrânirii celulare. El reprezintă modificarea subcelulară cea mai sugestivă care este asociată vârstei în celulele postmitotice cu viață lungă: neuroni (6, 84, 86), miocite cardiace (51, 100, 114), fibre ale mușchilor scheletici (43). De asemenea, alte celule specifice, țesuturi și organe conțin cantități variabile de lipofuscină, ca un rezultat al înaintării în vârstă:

- toate tipurile de celule gliale ale sistemului nervos central (78, 93, 104);
- componente ale sistemului endocrin: hipofiza (1), tiroida (17, 39), glandele suprarenale (71, 90), testicule și ovare (71);

- epiteliul pigmentar al retinei (23, 44);

- ficat (14, 15, 70) și rinichi (10, 15), cu anumite caracteristici;
- diferite tipuri de culturi celulare și tisulare: fibroblaști diploizi umani (16, 48), celule ale neuroblastomului de soarece (56), neuroni și celule non-neuronale de șobolan în cultură primară (58), celule gliale diploide umane (99).

Acumularea progresivă a lipofuscinei, dependentă direct de procesele metabolice (98), este un indicator al activității funcționale îndelung repetitive a rețelelor neuronale, și astfel pecetea îmbătrânirii celulare (69).

Intrinsecalitatea este a treia caracteristică fundamentală a acumulării lipofuscinei. Formarea ei este clar intracelulară prin mecanismul autofagocitozei. Astfel, lipofuscina poate fi considerată ca o manifestare normală a biologiei celulare, ca o consecință a îmbătrânirii la nivel subcelular. Dar, noi trebuie să luăm în considerație că procesele de senescență și în particular acumulările de lipofuscină dependente de timp pot fi decelerate și respectiv scăzute de nootropice: Meclofenoxat (32, 54, 75), formule potențate anti-îmbătrânire (13, 77, 78, 85, 87), Piracetam (64), deși acestea reprezintă fenomene biologice intrinseci.

Cu toate că *deteriorarea*, ce a de a patra caracteristică importantă a acumulării lipofuscinei, nu este evidentă și până acum nu a fost demonstrată direct și cauzal, există totuși câteva investigații morfologice cerebrale recente care confirmă acest fapt (3, 97, 103). În plus, studii complexe morfologice, biochimice și funcționale asupra sistemului nervos central au arătat o corelație strânsă, deși indirectă, între depozitele de lipofuscină și deteriorările structurale și modificările funcționale ale celulelor nervoase (6, 97, 102, 108).

Localizarea intracelulară (intracitoplasmică), până la moartea celulei, reprezintă cea de a cincea trăsătură esențială a acumulării lipofuscinei (68). Dar, de asemenea localizarea extracelulară, într-adevăr foarte rară, a fost observată. Pe lângă aceasta, există posibilitatea transferului intracelular al pigmentului lipofuscinic neuronal în neurogliile învecinate, cu mult timp înaintea morții neuronale (32, 78, 85, 87).

Pigmenții ceroidici

Acumulările pigmenților ceroidici nu pot fi privite ca un fenomen universal și obligatoriu. Ei sunt *rezultatul a numeroase și diferite condiții patologice (fie genetice, fie extrinseci)* și astfel, ei pot fi considerați ca un marker al bolilor intrinseci (genetice), și/sau stresului de mediu agresiv (68, 80, 81).

Rapiditatea și ubicuitatea formării și depozitării ceroidului reprezintă cea de a doua caracteristică de bază a acestui fenomen. Ratele lor de acumulare, rapide în comparație cu geneza graduală a lipofuscinei, sunt în funcție de agentul cauzal și pot varia de la foarte repede la foarte încet (68). Ubicuitatea este atât dependentă de timp, cât și de distribuția tisulară. Astfel, pigmenții ceroidici pot fi găsiți în orice moment al ontogenezei, de la stadiile embrionare și fetale la perioadele de senescență și finale ale vieții, și de asemenea în toate tipurile celulare și tisulare,

din cauză că ei sunt induși de condiții experimentale și patologice multiple și extreme (69).

Factorii *intrinseci* (genetici) și *extrinseci* (variația oxigenului nutrițional, agenți hormonal, toxici, farmacologici, patologici) determină acumularea ceroidului.

Principalele boli genetice cu cantități de obicei masive (defect genetic → lipsă sinteză enzimă → cumulare și depozitare pigment) ale aglomerărilor de ceroid sunt reprezentate de:

- ceroid-lipofuscinozele neuronale umane (sindromul Batten-Vogt), cu patru forme principale, care diferă după vârsta de debut și manifestările clinice (119, 121, 122)
 - infantilă (boala Santavuori-Haltia),
 - infantilă tardivă (boala Janski-Bielschowsky),
 - juvenilă (boala Spielmeyer-Vogt sau Spielmeyer-Sjögren) și
 - adultă (boala Kufs);
- ceroid-lipofuscinozele neuronale animale:
 - rozătoare (61, 119),
 - canine (45),
 - ovine (63);
- sfingolipidozele umane (ocazional):
 - boala Tay-Sachs (8),
 - boala Niemann-Pick (67, 92),
 - leucodistrofia metacromatică (60);
- sfingolipidozele animale:
 - leucodistrofia metacromatică a găștei (117);
- mucopolizaharidozele umane:
 - sindromul Sanfilippo (21);
 - disfuncția lizozomală animală:
 - sindromul Chédiak-Higashi (59);
- anumite tipuri de albinism:
 - sindromul Hermanky-Pudlak (118);
- progeria - boala Hutchinson-Gilford (72).

De asemenea, influențe de mediu agresive, variate și multiple, precum și circumstanțe patologice induc acumularea ceroidului:

- hipoxia (105, 106), hiperoxia (120), ischemia (30), stresul oxidativ (99);
- deficiența de anti-oxidanți și/sau excesul de pro-oxidanți (34), diete nebalanțate (în special cu deficiență în vitamina E) și modificări ale dietei (29, 46, 55, 57, 104);
- inhibitori ai enzimelor lizozomale (40, 41);
- administrare de hormoni: ACTH (105), estradiol (4);
- consum cronic de etanol (9, 108), numeroase medicamente (22, 35, 36, 116);
- boli neurologice și psihice (12, 62, 114).

A treia caracteristică a pigmentilor ceroidici este *dependența* formării și proprietăților lor de trăsăturile factorilor inductivi și cauzali. Astfel, mecanismul producției de ceroid este în esență heterofagocitoza din cauză că precursorii acestor pigmenti sunt străini de celulele unde ei au fost găsiți (69).

Deteriorarea indusă prin depozitele de ceroid este evidentă, deși ea este în funcție de intensitate, permanentizare și alte caracteristici ale circumstanțelor inductive. De aceea, cantitatea lor variază de la acumulări mici până la depozite extrem de mari. În multe cazuri, acumularea pigmentilor ceroidici reprezintă numai una din alterările metabolice și structurale, iar producerea lor permanentă (defect genetic → lipsa sintezei enzimei de scindare → depozitarea intracelulară continuă) determină în final moartea celulară (de ex. ceroid-lipofuscinoze).

A cincea trăsătură specială este *localizarea lor multiplă*. Astfel, pigmentii ceroidici pot fi evidențiați atât *intracelular* (în toate tipurile celulare, dar de preferință în fagocitele mononucleare), cât și *extracelular* (de ex.: în plăcile aterosclerotice arteriale, în trabeculele fibroase din ficatul cirotic), (68).

Corelări și interrelații lipofuscină-ceroid

Proprietățile fizice, chimice și morfologice ale pigmentilor lipofuscinici și ceroidici depind de o serie de factori și circumstanțe.

Pigmenții lipofuscinici își schimbă proprietățile fizice (fluorescența) și chimice, precum și solubilitatea, colorabilitatea, activitatea enzimatică și morfologia în funcție de vârstă (53, 75, 77). Astfel, cu înaintarea în ontogeneză, granulele de lipofuscină devin mai complexe în compoziția chimică (66, 76, 77) și mai complicate în morfologia lor (32, 76, 89). În plus, diferitele stadii (tipurile timpurii și tardive) ale evoluției și complexității lipofuscinei pot fi evidențiate în aceeași celulă postmitotică cu viață lungă (75, 79, 89), din cauză că acumularea lipofuscinei este un fenomen gradat și dependent de timp.

A. G. E. Pearse (66) consideră *ceroidul* nu numai ca un amestec de substanță, dar și ca lipofuscină tipică în stadiile timpurii de oxidare. Cu toate acestea, pigmentii ceroidici reprezintă o entitate separată și specifică (68, 69), în relație strânsă și directă cu factorul cauzal inductiv. De asemenea, precum granulele de lipofuscină și pigmentii ceroidici au „o istorie” în evoluția lor: de la ceroid „tânăr” (pre- sau inter- ceroid) la ceroid „bătrân” (ceroid maturat), (68).

Stadiile finale ale evoluției lipofuscinei și ceroidului au aproape aceleași proprietăți fizice, chimice și morfologice (68), și astfel este imposibil de a face o distincție clară între ceroid și lipofuscină (57). De asemenea, în aceeași celulă postmitotică, lipofuscina - indusă prin trecerea timpului, și ceroidul - determinat prin condiții intrinseci și/sau extrinseci pot coexista, de ex.: la animalele bătrâne stresate (77, 78) sau la subiecții umani în vârstă (68), iar diferențierea lor este dificilă de făcut.

PROPRIETĂȚI BIOFIZICE

Autofluorescența

Studii moderne de microfluorimetrie au arătat două tipuri de autofluorescență (spectre de emisie) la *pigmenții lipofuscinici* din diferite regiuni cerebrale (95):

- autofluorescență verde spre gălbui, cu un vârf la 520 nm și două maxime rotunjite în jur de 480 nm și 600 nm; și
- simultan autofluorescența maronie cu un vârf foarte larg (aplatizat) mergând de la cca. 480 nm la 530 nm.

În plus, variațiile intra- precum și cele inter- probe (eșantioane) ale intensităților autofluorescenței gălbui au fost considerabil mai mari decât acelea ale autofluorescenței maronii, și în fiecare arie examinată a sistemului nervos central la anumită lungime de undă, intensitatea maximă a autofluorescenței gălbui a fost întotdeauna mai mare decât cea a autofluorescenței maronii (95).

Aceste diferențe în autofluorescența pigmentului pot indica prezența simultană a două tipuri de lipofuscină în creierile umane bătrâne (95), și anume stadiile timpurii și târzii în formarea lipofuscinei.

Astfel, aceste noi date precise confirmă parțial, corectează și completează investigațiile anterioare de microscopie prin fluorescență (53, 75, 113). În plus, anumiți compuși necesari prelucrării tisulare manifestă fluorescență proprie, care trebuie luată în considerare la examinarea și interpretarea rezultatelor (94).

Autofluorescența (spectrele de emisie) a diferiților pigmenți ceroidici in situ a fost în funcție de tipul celular investigat și de factorul inductor întrebuințat:

- intervalul de emisie de 490-630 nm, cu un maximum la 539 nm pentru ceroidul neuronal de la oameni, câini și oi cu ceroid-lipofuscinoză;
- intervalul de emisie de 590-650 nm, pentru ceroidul din epiteliul pigmentar al retinei de la șobolani cu deficit de vitamina E;
- 550 și 580 nm, pentru ceroidul din histiocitele splenice ale oamenilor cu tip I de hiperlipoproteinemie;

PROPRIETĂȚI BIOCHIMICE ȘI HISTOCHIMICE

Compoziție și proprietăți biochimice

Compoziția *pigmenților lipofuscinici*, în strânsă relație cu proprietățile lor biofizice, biochimice, enzimatice și morfologice, a fost investigată prin numeroase procedee:

- tehnici de izolare și caracterizarea morfologică și fizico-chimică a ganulelor de lipofuscină izolate și a componentelor lor (2, 96);
- determinarea solubilității lipofuscinei din secțiunile tisulare (extracția cu solvenți lipidici, enzime sau alte substanțe), (53, 113);

- reacții de colorabilitate (histochimice) în microscopia optică (20, 29, 38, 47, 65, 66, 113) și metode histoenzimologice pentru microscopia optică (28, 65, 113) și cea electronică (74, 89);
- ca funcție a perioadei de viață (animale și oameni tineri, adulți și bătrâni), (53, 75);
- depinzând de tipul de investigație (biochimie sau histochimie).

Granulele de lipofuscină (fie izolate, fie in vitro, in vivo sau in situ) reprezintă un pigment foarte eterogen din punct de vedere chimic, conținând 4 grupe de componente majore ale celulelor vii (2, 20, 28, 29, 33, 53, 66, 101, 113):

- 40 % - 70 % proteine;
- 20 % - 50 % lipide;
- 4 % - 7 % glucide;
- urme de bioelemente.

Proteinele sunt reprezentate de:

- compuși având ca aminoacizi în special glicina, alanina, acidul glutamic, acidul aspartic, prolina, valina, lizina (stabiliți prin tehnici de izolare și hidroliza acidă), și de asemenea tirozina, triptofan, histidina, arginina, lizina, cisteina, cistina (evidențiați histochimic prin reacții de înaltă specificitate);
- enzime hidrolitice lizozomale (identificate atât prin tehnici de izolare, cât și histochimice), urme, activitate slabă sau moderată a anumitor enzime oxidative mitocondriale (demonstrate prin histochimie);
- proteine cu greutate moleculară scăzută, încă necaracterizate din rezidul rezistent la hidroliza acidă.

Grupul de **lipide** include:

- acizi grași neesterificați;
- colesterol, dolicoli - fosforilați sau liberi, esteri de dolicoli (107);
- bis (monoacilglicerol) fosfat (marker lizozomal), trigliceride, glicerofosfolipide;
- ubiquinonă, lipide nesaturate oxidate.

Glucidele sunt constituite din:

- componenți cu zaharuri hexoză (glucoză, manoză, galactoză);
- N-acetilglucozamină și alte mucopolizaharide.

Metalele în general lipsesc. De altfel, absența fierului în lipofuscină diferențiază acest pigment de acelea cu hem și feritină (38). Totuși, urme de aluminiu, cupru, fier și zinc au fost evidențiate.

Compoziția chimică a ceroidului este mai variată și mai eterogenă decât cea a lipofuscinei, și în strânsă legătură cu natura și efectele circumstanțelor inductive:

- în bolile genetice, tipul chimic al ceroidului acumulat este determinat de tipul de deficiență enzimatică; și
- condițiile extrinseci induc direct și indirect formarea ceroidului prin deteriorarea căilor biochimice celulare normale.

Proprietățile biochimice și histochimice

Proprietățile histochimice au elucidat multe aspecte ale compoziției lipofuscinei și ceroidului și în plus au demonstrat existența unei evoluții în timp, a unei *istorii naturale* a acestor pigmenți (histogeneză, evoluție și maturizare). Astfel, schimbările în proprietățile de colorabilitate și histoenzimologice depind de vârsta indivizilor (pentru lipofuscină), (53,75) și de durata și intensitatea factorului cauzal (pentru ceroid), (69, 70).

Toți **componentii lipofuscinici** au fost demonstrați histochimic, atât în secțiunile la gheață, cât și în cele obținute din blocurile incluse în parafină.

Compușii protidici au fost identificați după cum urmează (65, 66, 101, 113):

- tirozina prin metoda de cuplare - diazotizare;
- triptofanul prin reacția cu dimetilaminobenzaldehidă (DMAB);
- cisteina și cistina (grupările -SH și -SS-) prin tehnica cu dihidroxi-dinaftil-disulfid (DDD), metoda cu nitroprusiat, reacția acid performic - Schiff;
- arginina prin tehnica Sakaguchi cu dicloronaftol;
- proteine (identificare generală) prin metoda cu mercur - albastru de bromfenol (Hg BPB), reacția ninhidrin-Schiff, tehnica cu dinitrofluorobenzen (DNFB), reacția de cuplare cu tetrazoniu (CTR).

Afinitatea lipofuscinei la colorațiile pentru **compuşii lipidici** s-a datorat componentilor care în parte sunt legați ferm și în parte sunt extrași ușor cu solvenți lipidici. Astfel, grupuri lipidice au fost evidențiate histochimic (47, 65, 66, 79, 113), după cum urmează:

- lipidele neutre prin metode de colorare cu Oil Red O sau Fettrot 7B;
- lipidele neutre, fosfolipidele prin colorațiile Sudan (Sudan negru B, Sudan III, Sudan IV) și tehnicile de colorare ale grăsimilor solubile; lipofuscinele prezintă grade variate de sudanofilie, Sudan negru B dând o mai bună diferențiere a culorii intrinseci a pigmentului decât colorațiile roșii; în plus, Sudan negru B nu este necesar pentru demonstrarea grăsimilor neutre, pentru care Oil Red O, Fettrot 7B sau coloranți albaștri sunt mai indicați, dar el posedă avantajul de a fi mai solubil în fosfolipide și într-o măsură mai mică în cerebrozide decât coloranții mai sus menționați, și pentru acest motiv el le va colora mai intens în secțiunile tisulare;
- fosfolipidele prin metoda Baker cu hemateină acidă, reacția cu luxol fast blue și tehnica cu albastru de Nile Menschik pentru fosfolipide;
- plasmalogenele prin tehnica cu clorură mercurică (HgCl₂)-Schiff;
- lipide nesaturate (lipide cu acizi grași nesaturați) prin metoda UV-Schiff, reacția acid performic-Schiff, tehnica Norton cu brom-argint;
- lipide acide (precum acizii grași neesterificați, fosfolipidele și anumite componente ale unor depozite pigmentare de tip lipogenic) prin metoda Cain cu albastru de Nil pentru lipide acide și neutre, tehnicile Gridley și Lillie de colorare cu albastru de Nil pentru lipide acide rezistente (lipofuscine); în plus,

metoda Gridley demonstrează simultan lipidele ne-acide și componentele tisulare bazofile, incluzând lipidele acide, iar tehnica Lillie diferențiază melaninele de lipofuscine în secțiunile tisulare.

Compușii glucidici au fost de asemenea individualizați prin histochimie (65, 66, 113):

- de ex. pentru mucosubstanțe conținând hexoză (vic-glicoli, grupări poli-OH de vecinătate) prin reacțiile PAS - periodic acid - Schiff; această pozitivitate PAS nu este alterată de tratamentul anterior cu salivă, diastază, amilază, hialuronidază, sau de brominare anterioară; pe deasupra, variată, dar în general reacția PAS pozitivă a lipofuscinei este blocată de acetilare, și această reacție nu este prompt refăcută prin deacetilare.

Pe lângă proprietățile de colorare pentru componenții protidici, lipidici și glucidici, pigmentii lipofuscinici sunt caracterizați prin *alte proprietăți specifice*:

- insolubilitate și în general rezistența crescută la extracție din secțiunile tisulare cu o largă varietate de substanțe (113): apă, peroxid de hidrogen, acizi diluați (relativă insolubilizare), baze diluate, solvenți organici lipidici, enzime;
- bazofilie primară (38), datorită prezenței grupărilor acide cu p^k_a în jur de 3 spre 4 (101): în special reziduurile de acizi carboxilici, precum și posibile dicetone sau grupuri enol;
- stabilitatea acidă - acid-fastness (abilitatea componentelor celulare de a reține coloranți cationici când sunt tratați cu decoloranți, precum alcool acid sau acid sulfuric diluat, care sunt capabili să înlocuiască colorantul din celule și țesuturi nestabile acid (113); stabilitatea acidă a tuturor pigmentilor lipogenici fixați acid este în mod evident specifică prin carbol fucsina (tehnica de colorare prin fixare acidă Ziehl-Neelsen), (113); variabilitatea a acestei proprietăți se poate datora diferitelor grade de polimerizare (69);
- pozitivitatea PAS, datorită prezenței variabile a lanțurilor de carbon cu radicali hidroxil adiacenți (vic-glicoli), grupărilor hidroxi-ceto, aldehydelor și lipidelor nesaturate oxidate (65); această proprietate confirmă compoziția chimică înalt heterogenă și complexitatea structurală a pigmentilor lipofuscinici:
 - lipide (libere sau în complexe lipoproteice),
 - proteine (cu alcooli substituiți amino, precum serina, treonina, hidroxilizina), și
 - glucide (cu hexoze, fucoză, hexozamine, acid sialic),
 care sunt toate puternic PAS-pozitive (68);
- reacția pozitivă Schmorl (reducerea fericianurii ferice la ferocianură ferică-albastru de Prusia) indică existența grupurilor reduse (66); deși nespecifică (melanina, granulele argentafine, precum și componenții tisulari conținând radicali sulfhidril activi sunt Schmorl pozitivi), această tehnică caracterizează stadiile avansate ale formării lipofuscinei (53);
- dependența reacțiilor de colorare de caracteristicile fixării (tip și durată) și de fixatori; astfel, dicromatul sau fixarea prelungit moderată în formaldehidă tinde

să intensifice bazofilia, rezistența acidă, reacția Schiff și afinitatea la coloranți ai grăsimilor după includerea la parafină, în timp ce alcoolul sau fixarea scurtă în formaldehidă are efectul opus.

Proprietățile histochemice ale granulelor de lipofuscină *in situ* (în special în stadiile finale) și necesitatea de a diferenția acest pigment de alții (melanină, bilirubină, hemosiderină) a condus la dezvoltarea *anumitor tehnici specifice* (cu remarcile mai sus menționate), (66):

- metoda crom alum hematoxilină pentru lipofuscine (Gomori, 1941);
- metoda cu indofenol pentru lipofuscine (Alpert, 1960);
- metoda Ziehl-Neelsen prelungită pentru lipofuscine fixate - (stabile) acid (colorația Ziehl-Neelsen cu carbol-fucsină);
- metoda Schmorl pentru lipofuscină (Schmorl, 1928; reacția cu fericianură ferică);
- metoda care distinge melaninele de lipofuscină (Hueck, 1912; colorația cu albastru de Nil sulfat) și metoda alternativă cu albastru de Nil (Lillie, 1956);
- metoda tricromatică pentru bilirubină, hemosiderină și lipofuscină (Glenner, 1957).

Proprietățile histochemice ale **pigmenților ceroidici** au multe asemănări, dar de asemenea și anumite diferențe în comparație cu histochimia lipofuscinei (29, 66, 113):

- sudanofilie, fucsinofilie, fier-negativi;
- mai variați și mai eterogeni în compoziție decât lipofuscina, și în legătură directă cu factorii inductivi intrinseci (boli de depozitare) sau extrinseci;
- insolubili într-o largă varietate de solvenți;
- bazofilici; ceroidul păstrează bazofilia lui după tratament cu dicromat de potasiu 5 % pentru 1 h, dar bazofilia ceroidului este abolită prin benzoilare, dar nu și prin brominare;
- stabilitatea (fixarea) acidă - acid-fastness; deoarece ceroidul este acid rezistent atât înainte, cât și după oxidare cu acid periodic sau peracetic, și deoarece metilarea distruge stabilitatea acidă după oxidarea cu acid peracetic, dar nu și după oxidarea cu acid periodic pare că grupările carboxil și/sau hidroxil ale ceroidului nu joacă același rol evident în rezistența sa acidă, precum ei o fac în alte cazuri; asemenea rezultate de asemenea sugerează că substanțele care contribuie la stabilitatea acidă a ceroidului înainte de oxidare pot să nu fie aceleași substanțe care contribuie la rezistența acidă, fie după oxidare cu acid peracetic sau acid periodic și că substanțele acid rezistente demonstrate după oxidare cu acid peracetic sunt diferite de acelea demonstrate după oxidare cu acid periodic;
- PAS pozitivitate (majoritatea pigmentilor); cu mici globule PAS-negative, care pot fi văzute în masele spumoase PAS-pozitive; totuși, pigmentul este în general cunoscut a avea o reacție PAS-pozitivă variabilă;

- reacția Schmorl este negativă sau variabilă; testul de reducere a fericianurii ferice a fost raportat a fi negativ, dar deși cele mai multe dintre ele nu reușesc să dea o reacție pozitivă, anumite depozite de pigment (pozitiv) albastru pot fi observate în globule izolate și mase spumoase; pentru acest motiv, reacția poate fi definită ca variabilă;
- histochimie variabilă din cauza comportamentului lor dinamic (rapid în geneză și acumulare, cu regresie promptă a ceroidului intracelular, datorită corectării factorului cauzal extern).

Proprietăți histoenzimologice

Investigațiile histoenzimologice ale *pigmenților lipofuscinici* au arătat (atât în microscopia optică, cât și în cea electronică) prezența enzimelor hidrolitice lizomale (hidrolaze - EC 3), cu activitate foarte intensă, puternică sau moderată, și existența unor enzime oxidative mitocondriale (oxidoreductaze - EC 1), cu activitate slabă sau moderată.

Cele mai studiate enzime hidrolitice lizomale în relație cu acumulările de lipofuscină au fost (53, 65, 74, 79, 84, 86, 89):

- [EC 3.1.3.2] fosfataza acidă;
- [EC 3.1.3.16] fosfataza fosfoproteică;
- [EC 3.1.6.1] aril sulfataza;
- [EC 3.1.22.1] dezoxiribonucleaza II;
- [EC 3.2.1.31] β glicuronidaza;
- [EC 3.2.1.50] α -N-acetil glicozaminidaza;
- [EC 3.4.14.1] dipeptidil peptidaza I (catepsina C);
- [EC 3.4.23.5] catepsina D;
- [EC 3.4.22.15] catepsina L.

De asemenea, o anumită activitate a unor enime oxidative mitocondriale a fost notată în ariile depozitelor de lipofuscină (53, 80):

- [EC 1.3.99.1] succinat dehidrogenaza;
- [EC 1.9.3.1] citocrom c oxidaza.

Prezența constantă a enzimelor hidrolitice (hidrolaze) în granulele de lipofuscină demonstrează apartinerea acestor entități subcelulare la categoriile lizomale (lizozomi bătrâni, lizozomi terțiari). Enzimele mitocondriale din masele de lipofuscină indică preluarea și procesarea mitocondriilor alterate de către lizozomi. În acest mod, investigațiile histoenzimologice ale pigmentilor lipofuscinici confirmă în întregime conceptul lizosomal al lui Christian de Duve (n. 1917), Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1974, împreună cu Albert Claude (1899-1983) și George Emil Palade (n. 1912 la Iași, România).

Pigmenții ceroidici manifestă o mare variabilitate a proprietăților lor histoenzimologice. În general, enzimele hidrolitice lizomale sunt prezente.

În plus, deficiența specifică a unei enzime lizozomale este un indicator al unei anumite boli metabolice moștenite, genetice (boală de depozitare). Absența genetică a unui anume tip de enzimă lizozomală cauzează acumularea excesivă a unei substanțe specifice, care ar fi fost metabolizată de enzima lipsă (vezi ceroid-lipofuscinozele).

PROPRIETĂȚI MORFOLOGICE

Investigarea prin microscopie optică, de fluorescență și electronică a făcut posibilă descrierea în detaliu a proprietăților morfologice ale acumulărilor de lipopigment. Acestea, asociate la caracteristicile bio- și histo-chimice ale lipofuscinei și ceroidului, conduc la o mai bună înțelegere a locului lor în fiziologia și patologia celulară.

Metodele morfologice permit caracterizarea complexă, calitativă și cantitativă, a lipopigmenților:

- identificarea structurală și verificarea lor din tehnicile de izolare;
- tipurile de distribuție celulară (atât în neuroni, cât și în celulele gliale);
- detalii asupra structurii și configurației interne;
- particularități ale distribuției intracelulare, în relație cu anumite arii citoplasmice și cu alte organite subcelulare;
- tipuri zonale și regionale specifice în sistemul nervos central;
- dinamica generală (variațiile calitative și cantitative) și variabilitatea tipurilor (schimbări ale tipurilor de distribuție și modificări structurale) în funcție de vârstă, tratamente nootropice, factori intrinseci și/sau extrinseci.

Patru tipuri topografice ale distribuției intracelulare a *lipofuscinei* au fost individualizate în neuroni (7, 27, 31, 32, 52, 53, 73, 75, 89) și gлии (74, 76, 78, 85, 87, 93, 104) din diferite arii cerebrale:

- împrăștiat **randomizat** (la întâmplare) în citoplasmă (Fig. 1) și (Fig. 7); acest model difuz și celulele fără pigment caracterizează subiecții tineri;
- agregări perinucleare cu aspect de **semilună** (Fig. 2), (Fig. 5), (Fig. 6) și (Fig. 8) sunt prezente atât la animalele și oamenii tineri cât și la cei adulți;
- ciorchini (forme polociclice) **unipolare** (Fig. 3), (Fig. 5), (Fig. 6), (Fig. 9), (Fig. 11), (Fig. 12) și (Fig. 13);
- conglomerate **bipolare** (Fig. 4), (Fig. 10), care variază în mărime și formă; procentajul neuronilor și gliilor cu mase lipofuscinice perinucleare, uni- și bipolare cresc dramatic la indivizii bătrâni și foarte bătrâni; astfel, acumulările de lipofuscină devin una din cele mai consistente și constante modificări citologice corelate cu procesele de îmbătrânire.

Structura internă a pigmenților lipofuscinici (6, 31, 32, 53, 57, 74, 78, 79, 88, 89, 96) este în general polimorfă și crește în complexitate cu înaintarea în vârstă (de la entități omogene și foarte simple, la structuri înalt eterogene și foarte complicate). În plus, aceeași celulă nervoasă poate evidenția stadii diferite ale evoluției lizozomale și a lipofuscinei (Fig. 9):

- lizozomi primari (L_1), cu matrice omogenă, formă rotundă și mai mici în mărime pe secțiunile fine;
- entități intermediare: lizozomi secundari (L_2) și lipofuscină în primele stadii (cele timpurii) de formare (LF_1),
- stadiile finale (ultime) ale maturării lipofuscinei: lizozomi bătrâni, lizozomi terțiari, corpi reziduali sau tipul tardiv al formării lipofuscinei (LF_2), cu multe neomogenități interne (inclusiv figuri asemănătoare mielinei, și mai dese vacuolizări), policiclice (lobulate) ca formă și mult mai extinse ca mărime.

Pe deasupra, la bătrânețe, mulți neuroni - (Fig. 9) și multe celule gliale (Fig. 11), (Fig. 12) și (Fig. 13), în special microglijii, conțin arii extinse de pigmenți lipofuscinici, cu structură internă extrem de eterogenă:

- granule (corpi denși) de mărime variată și cu grade diferite de electronodensitate, incluse într-o matrice cu densitate puțin mai scăzută;
- vacuole (cu sau fără vezicule interne) și microvezicule de mărimi variate și cu tendință la confluație; creșterea numărului și mărimii vacuolelor a fost notată cu înaintarea în vârstă;
- benzi lamelare (substructuri), *figuri asemănătoare mielinei, amprente digitale* în legătură cu porțiunile electronodense;
- toate componentele interne ale granulei de lipofuscină sunt înconjurată de o membrană unică;
- masele de lipofuscină având configurație lobulată (poli-ciclică) au tendința la grupare și/sau fuzionare, și de a ocupa o zonă citoplasmatică întinsă.

Două tipuri funcționale (53, 75, 77, 78, 95) sunt prezente și caracterizează viața intracelulară (geneză, evoluție, maturare și îmbătrânire) a pigmentilor (granulelor) de lipofuscină:

- tipul **timpuriu**; și
- tipul **tardiv**.

Tipurile timpuriu și cel tardiv (târziu) diferă în

- caracteristicile lor de fluorescență,
- compoziție, proprietăți biochimice,
- solubilitate, colorabilitate,
- activitate enzimatică,
- distribuție intracelulară, structură internă și
- impactul lor asupra fiziologiei celulare.

În plus, în sistemul nervos al indivizilor bătrâni,

- anumiți neuroni și celule gliale conțin tipurile timpurii ale pigmentilor,
- iar alte celule au granule de lipofuscină cu caracteristicile tipului tardiv.

Acest fapt semnifică prezența în aceeași regiune (și în același timp) a neuronilor și gliilor în diferite stadii de viață și îmbătrânire.

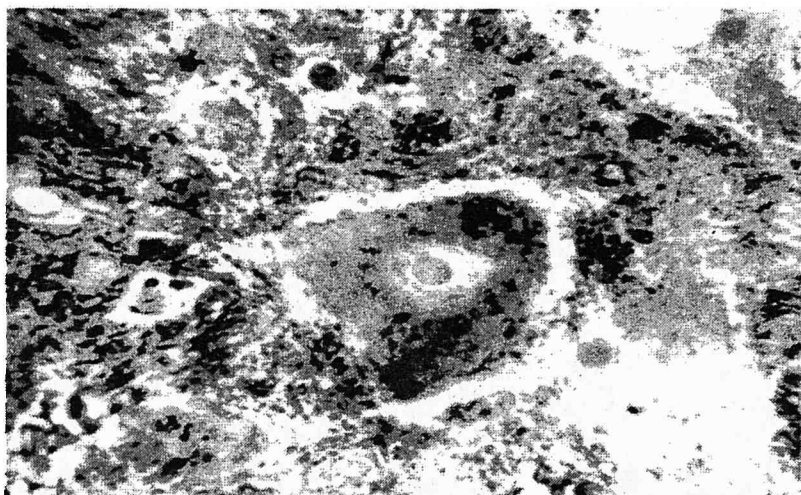


Figura 1. Primul tip neuronal de distribuție a lipofuscinei: granulele de pigment sunt dispersate la întâmplare în citoplasmă.
Creier șobolan adult (9 luni). Nucleus reticularis tegmenti pontis.
Microscopie optică. Colorație Sudan negru B. 950x.

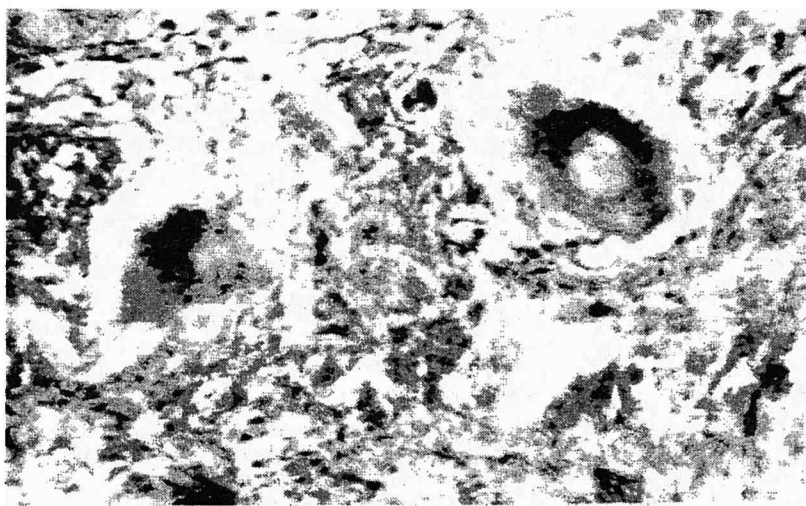


Figura 2. Cel de al doilea tip neuronal morfologic al lipofuscinei: granulele de pigment sunt concentrate perinuclear în formă de semilună.
Creier șobolan bătrân (28 luni). Nucleus reticularis tegmenti pontis.
Microscopie optică. Colorație Albastru de Nil. 750x.

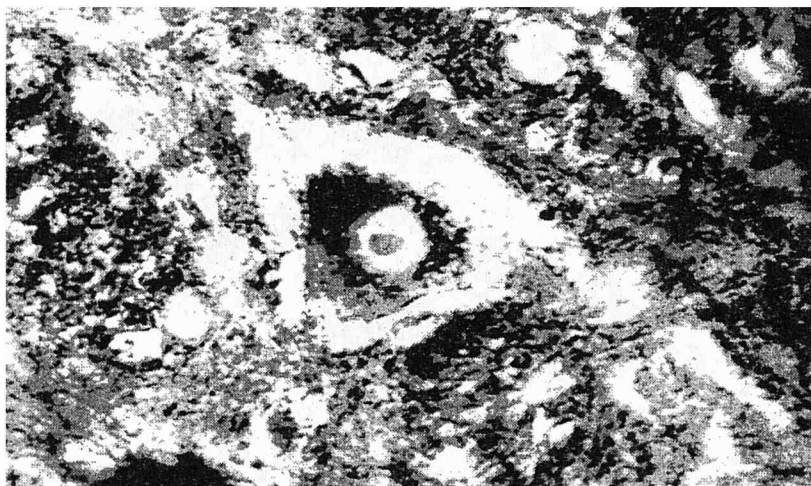


Figura 3. Cel de al treilea tip neuronal de distribuție a lipofuscinei: granulele de pigment sunt comasate într-o agregare unipolară. Creier șobolan bătrân (28 luni). Nucleus reticularis tegmenti pontis. Microscopie optică. Colorație cu fericianură ferică. 825x.

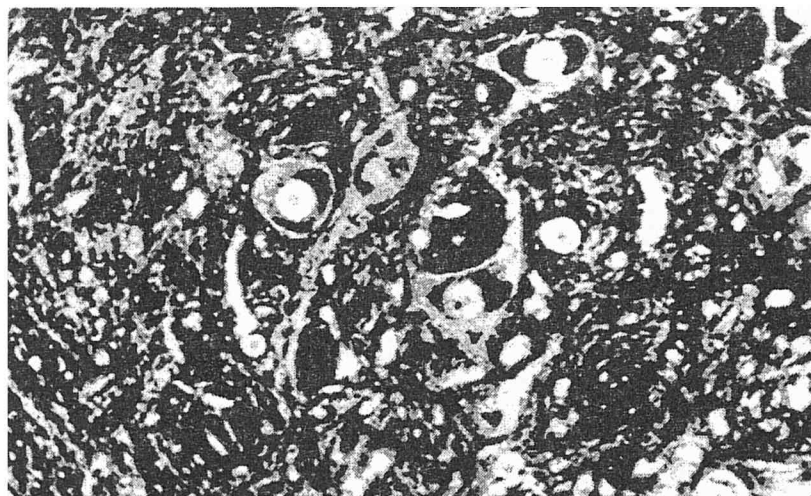


Figura 4. Cel de al patrulea tip neuronal morfologic al lipofuscinei: granulele de pigment sunt concentrate în câte două conglomerate bibolare. Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Nucleus reticularis tegmenti pontis. Microscopie optică. Colorație Sudan negru B. 625x.

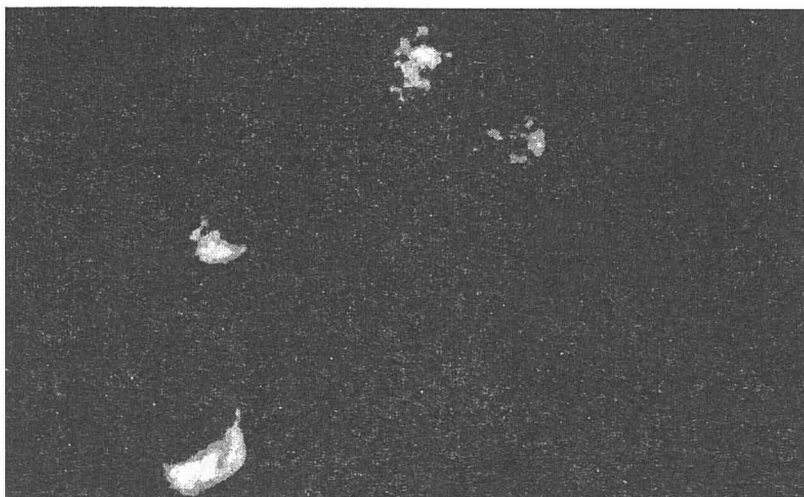


Figura 5. Diverse tipuri de distribuție topografică a lipofuscinei: în semilună perinucleară și conglomerate unipolare.
Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Nucleus anterior hipotalami.
Microscopie de fluorescență. Autofluorescența pigmentului. 675x.

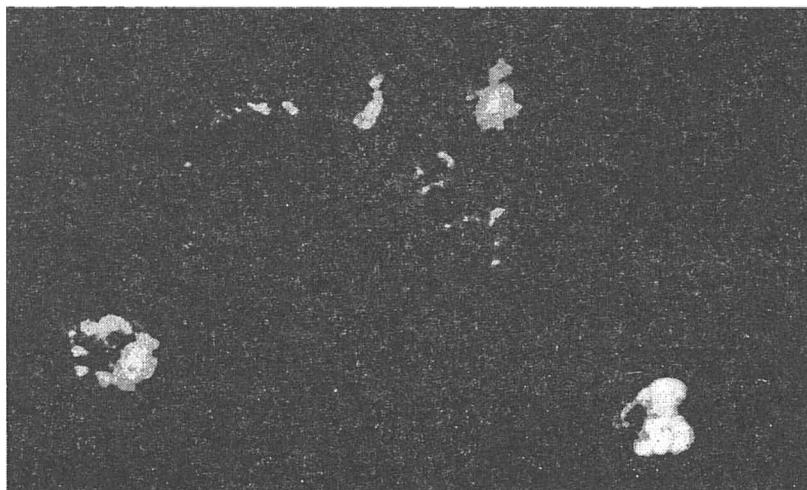


Figura 6. Diferite tipuri topografice de distribuție a lipofuscinei: în special aglomerări perinucleare și depozite unipolare.
Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Celule din cornul anterior al măduvei spinale cervicale.
Microscopie de fluorescență. Pigment autofluorescent. 675x.

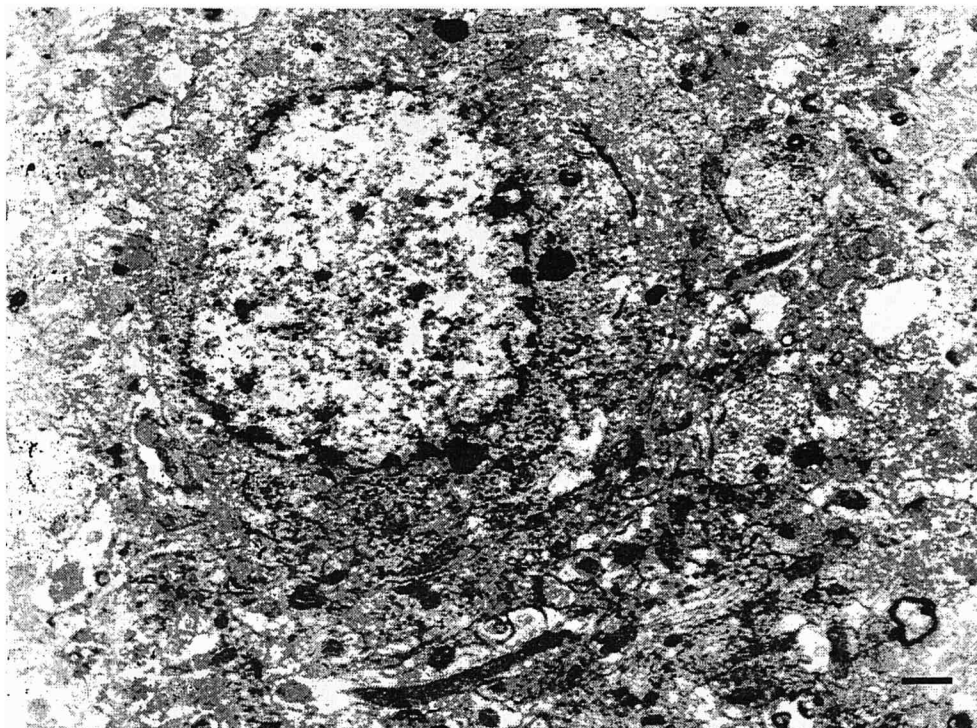


Figura 7. Primul tip neuronal de distribuție pigmentară: câțiva lizozomi împrăștiați în neuroplasmă. Activitate enzimatică puternică a acid fosfatazei în aparatul Golgi și lizozomi. Creier șobolan tânăr (3,5 luni). Cortex cerebral frontal. Strat V celular piramidal. Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 1 μm .

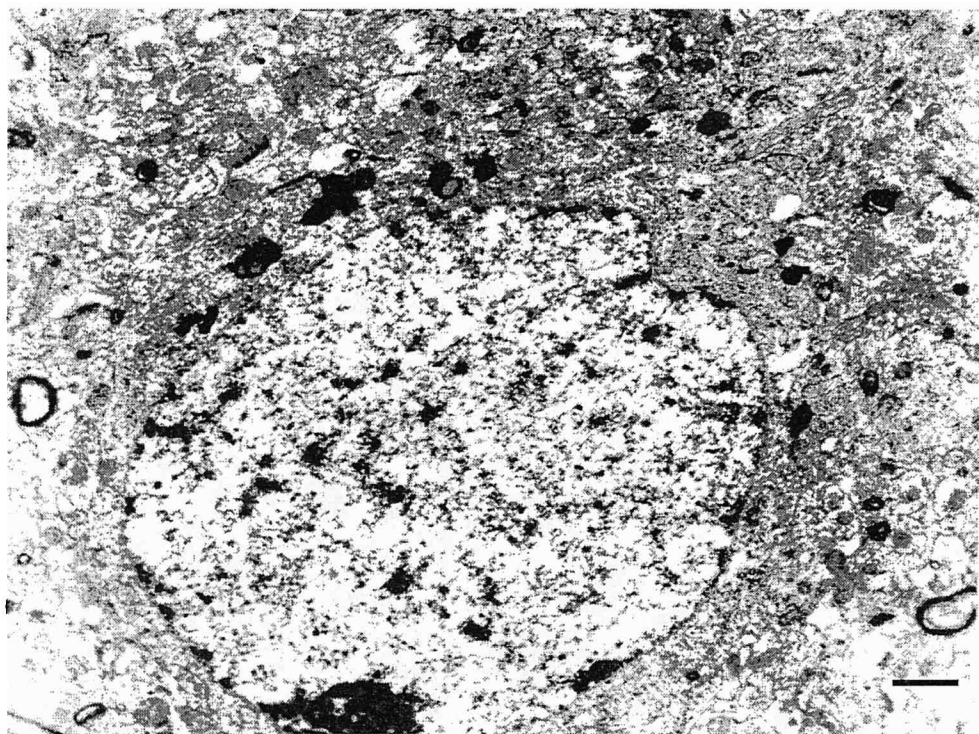


Figura 8. Al doilea tip neuronal morfologic al lipofuscinei: pigmentul este repartizat perinuclear în formă de semilună.
Creier șobolan adult (9 luni). Cortex cerebral frontal. Strat V celular piramidal.
Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 1 μm .

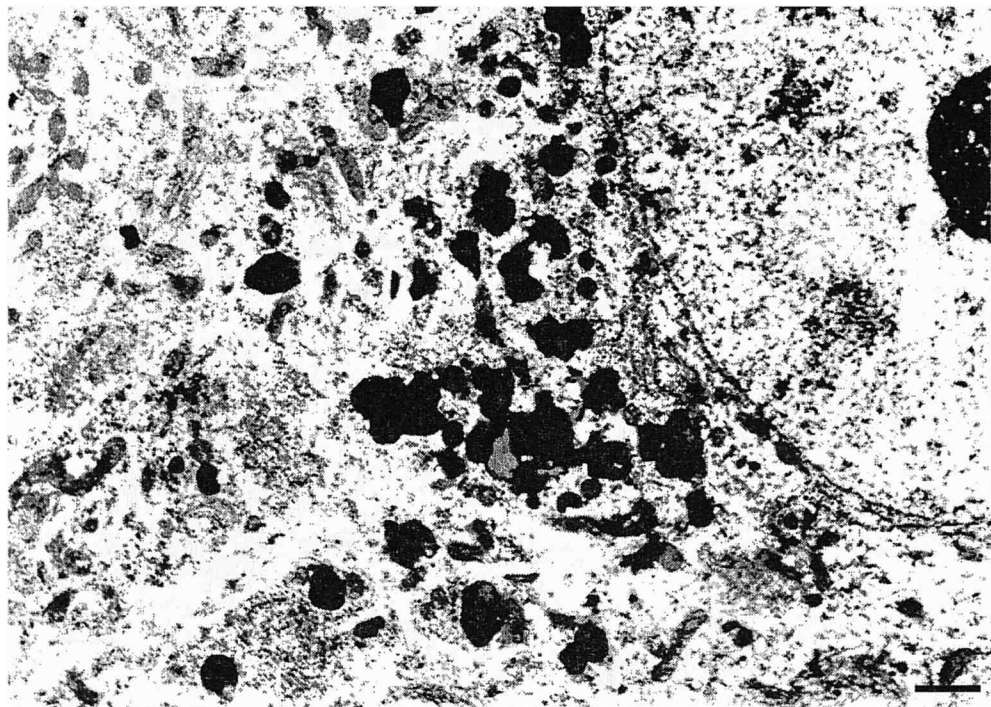


Figura 9. Al treilea tip neuronal de distribuție pigmentară: concentrare unipolară de mase policiclice cu tendință de confluare în ciorchine. Forme și structură internă variate.

Creier uman bătrân (78 ani). Cortex cerebral frontal. Circumvoluția frontală ascendentă. Strat V celular piramidal.

Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

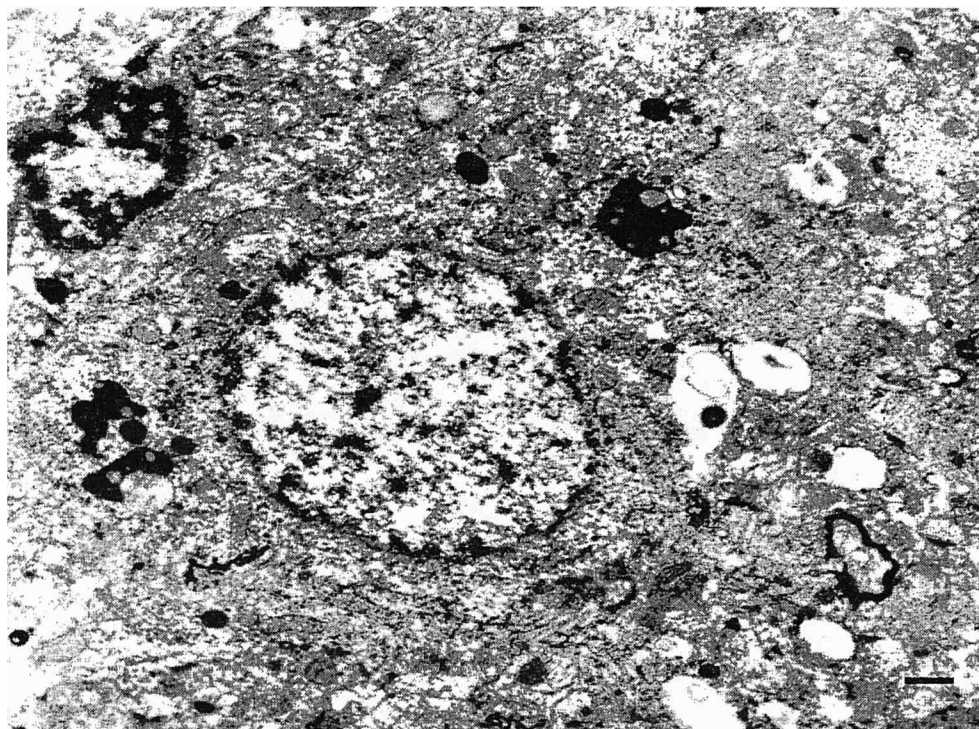


Figura 10. Al patrulea tip neuronal morfologic al lipofuscinei: bipolar, în grupe repartizate la polii celulari. Predomină formele policiclice. Activitate enzimatică intensă și moderată (fosfataza acidă) în componentele aparatului Golgi, lizozomi și granulele de lipofuscină. Creier șobolan adult (9 luni). Cortex cerebral frontal. Strat V celular piramidal. Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 1 μm .

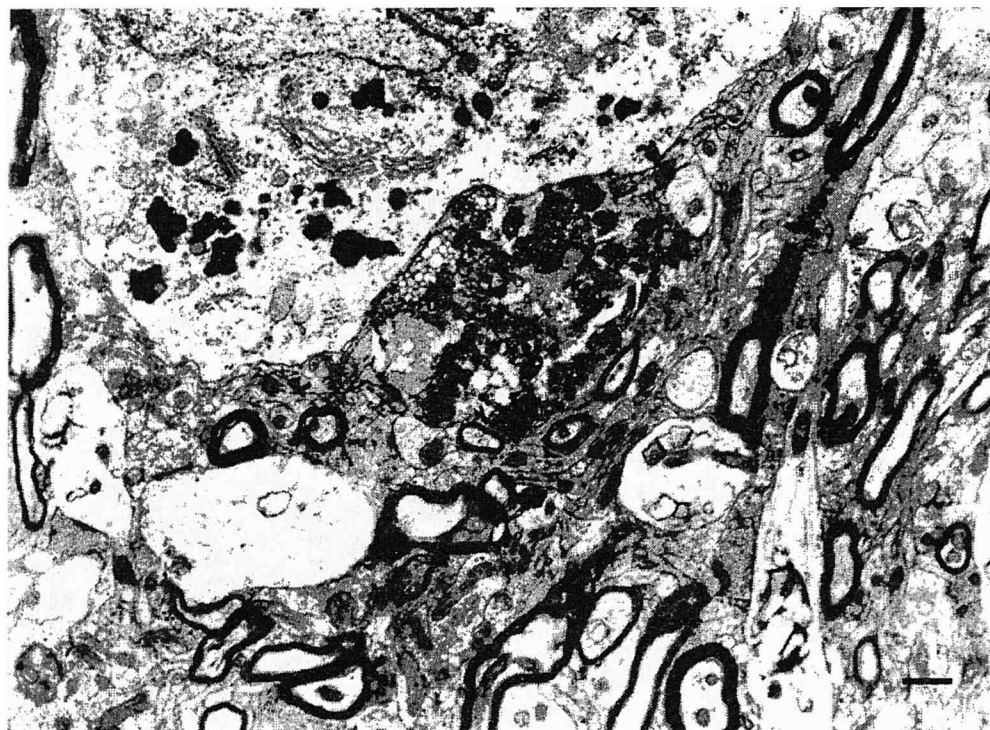


Figura 11. Granule de lipofuscină dispersate, prezente în neuron (aria neurosomală periferică) și confluate, în microglia adiacentă (microglie parenchimatoasă). Structuri interne diferite ale depozitelor pigmentare, cele din nevroglie fiind mult mai complexe, neomogene și fuzionate.
 Creier uman bătrân (78 ani). Cortex cerebral frontal. Circumvoluțiunea frontală ascendentă. Stratul V celular piramidal.
 Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 1 μm .

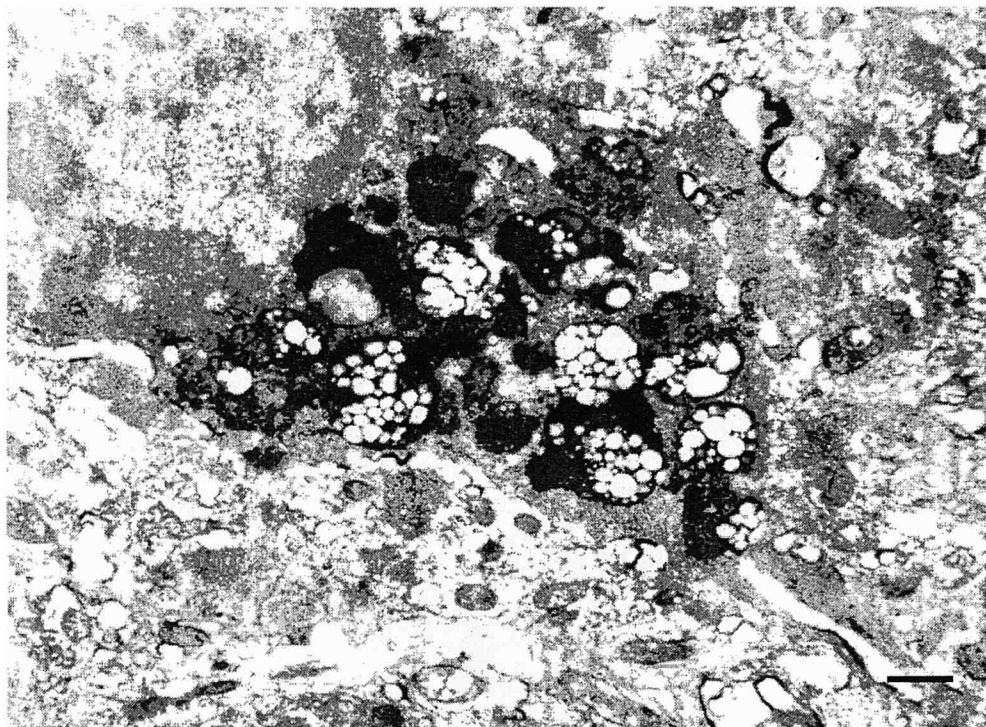


Figura 12. Mase policiclice confluyente dintr-o microglie din neuropil, care ocupă aproape întreaga citoplasmă. Structura internă extrem de eterogenă (vacuole, microvezicule, electrono-densități de intensități diferite). Activitate enzimatică a aril sulfatazei prezentă (produsul de reacție intens opac). Creier șobolan bătrân (28 luni). Cortex cerebral frontal. Strat V celular piramidal. Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

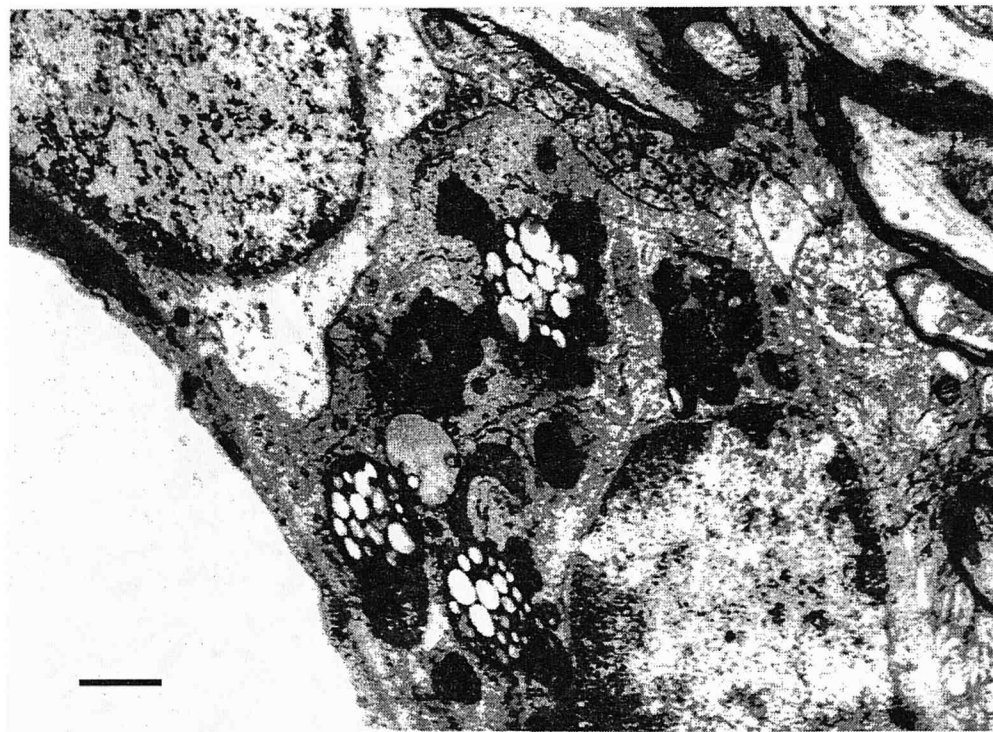


Figura 13. Conglomerate policiclice pigmentare lipofuscinice dintr-o microglie pericapilară. Alcătuire internă, de asemenea, intens eterogenă (vacuole, microvezicule, figuri asemănătoare mielinei, electronodensități în diverse grade). Creier șobolan bătrân (28 luni). Mezencefal. Substantia nigra. Microscopie electronică de transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

Localizările intracelulare ale lipofuscinei și interrelațiile lor cu alte organite subcelulare indică fapte interesante de patologie celulară:

- proteazomul (complex molecular proteolitic intracelular, ATP-dependent, la care se leagă ubiquitina, iar pe acestea se fixează diverse proteine) reprezintă situsul principal de degradare a proteinelor intracelulare; el este inhibat prin lipofuscină (și ceroid), (97);
- câteodată granulele de pigment sunt identificate în mitocondriile deteriorate; existența unor fragmente mitocondriale și proximitatea spațială a conglomeratelor de lipofuscină la mitocondrii probează teoria genezei mitocondriale (32); în plus demonstrarea enzimelor oxidative în masele de lipofuscină (53) evidențiază preluarea de fragmente mitocondriale sau chiar de mitocondrii „umflate, balonizate”, nefuncționale de către sistemul lizozomal pentru prelucrare și digerare;
- ocazional, granulele de lipofuscină sunt prezente în strânsă conectare cu componente ale aparatului Golgi pentru transferul enzimatic (Fig. 7) și (Fig. 10), (74);
- pe lângă aceasta, pigmentii lipofuscinici „au o lungă viață lizozomală” (89), ca lizozomi bătrâni, lizozomi terțiari, datorită similarității în structura lor fină cu lizozomii, conținutului reciproc în enzime hidrolitice specifice și datorită secvențialității formării din sistemul lizozomal;
- conglomeratele lipofuscineice au relații temporale și spațiale inverse cu corpii Nissl (poliribozomi liberi și reticul endoplasmic rugos), (6, 89, 102): la indivizii bătrâni procentul ocupat din volumul celular de pigmentii lipofuscinici crește într-o relație invers proporțională cu substanța Nissl care descrește;
- frecvent, agregatele de lipofuscină pot fi localizate în ariile externe ale neurosomi (în special în porțiunile periferice ale pericarionului), (78, 82, 89) sau în dendrite, cu acces rapid la prelucrare de către medicamentele nootrope și neuroactive și cu posibilitatea de a fi preluate de gliile perineuronale;
- apariția pigmentului în hilul axonal și apoi în interiorul axonului este o modificare patologică și aceasta este frecvent identificată în creierul uman bătrân (3); acumulările ulterioare ale pigmentului în axonul proximal conduce în final la accentuate lărgiri fuziforme (în formă de fus) succesive, indicate ca *meganeuriți* (3);
- acumulările progresive ale lipofuscinei depind direct de rata metabolică (98), fiind un indicator al activității funcționale îndelung repetitive a rețelelor neuronale; în acest mod se explică varietatea modelurilor cerebrale regionale; în plus, ei devin și pot fi considerați „pecetea” îmbătrânirii celulare (60, 109, 110, 111, 112).

Proprietățile morfologice ale *ceroidului* (8, 21, 29, 45, 57, 59, 60, 61, 63, 67, 92, 117, 118, 119, 121, 122):

- sunt mult mai variate și mai heterogene decât cele ale lipofuscinei;

- sunt în strânsă relație cu specificitatea factorului inductor și cu natura lui, internă sau externă;
- când factorul inductor este intern (defect genetic), acumulările și alterările sunt masive și ireversibile (lipsa genetică a unei enzime determină depozitarea substanței care nu mai poate fi scindată - metabolizată);
- când factorul inductor este extern, masele de pigment și modificările pot fi mai mici și cu un grad de reversibilitate, atunci când factorul nociv, agresiv este eliminat (79, 82, 83).

*

În concluzie, granulele de lipofuscină și de ceroid reprezintă entități subcelulare foarte dinamice, având caracteristicile lor calitative și cantitative direct dependente de vârstă (lipofuscina) sau de factorul inductiv (ceroidul).

Mai mult decât atât, evoluția lor intracelulară complexă, precum și modificări ale proprietăților lor pot fi evidențiate:

- atât în orice regiune a țesutului nervos examinat (celule cu diferite grade de formare a lipopigmentului);
- cât și câteodată chiar în interiorul unei singure celule studiate.

Prin urmare, pigmentii lipofuscinici și ceroidici devin instrumente de cercetare utile și promițătoare, datorită multiplelor lor implicații în gerontologie și geriatrie, genetică și medicina mediului, nutriție și tehnologie alimentară, medicină experimentală, biochimie generală și a sistemului nervos, patologie generală și neuropatologie, neuroștiințe, și de asemenea în terapeutică, medicina anti-îmbătrânire și științele longevității (82, 83).

Bibliografie selectivă

1. Balogh, Á., Takács, I., Ladányi, P., Árvay, A., Electron microscopic studies of the adenohypophyses of aged rats. *Gerontologia*, 16: 313-323, 1970.
2. Björkerud, S., Isolated lipofuscin granules - a survey of a new field, pp. 257-288. In: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1964.
3. Braak, H., Braak, E., Morphology of the human isocortex in young and aged individuals: qualitative and quantitative findings, pp. 1-15. In: J. Ulrich (ed.), *Histology and Histopathology of the Aging Brain*, Karger, Basel, 1988.
4. Brawer, J. R., Sonnenschein, C., Cytopathological effects of estradiol on the arcuate nucleus of the female rat. A possible mechanism for pituitary tumorigenesis. *Am. J. Anat.*, 144: 57-88, 1975.
5. Brizzee, K. R., Ordry, J. M., Hansche, J., Kaack, B., Quantitative assessment of changes in neuron and glia cell packing density and lipofuscin accumulation with age in the cerebral cortex of a nonhuman primate (*Macaca mulatta*), pp. 229-244. In: R. D. Terry, S. Gershon (eds.), *Neurobiology of Aging*, Raven Press, New York, NY, 1976.

6. Brizzee, K. R., Samorajski, T., Brizzee, D. L., Ord, J. M., Dunlap, W., Smith, R., Age pigment and cell loss in the mammalian nervous system: functional implications, pp. 211-229. In: J. Cervós-Navarro, H.-I. Sarkander (eds.), *Brain Aging: Neuropathology and Neuropharmacology*, Raven Press, New York, NY, 1983.
7. Brody, H., The deposition of aging pigment in the human cerebral cortex. *J. Gerontol.*, 15: 258-261, 1960.
8. Brooks, S. E., Adachi, M., Hoffman, L. M., Amsterdam, D., Schneck L., Enzymatic, biochemical and morphological correction of Tay-Sachs disease glial cells in vitro, pp. 195-203. In: J. W. Callahan, J. A. Lowden (eds.), *Lysosomes and Lysosomal Storage Diseases*, Raven Press, New York, NY, 1981.
9. Cadete-Leite, A., Alves, M. C., Tavares, M. A., Lysosomal abnormalities in the pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex after chronic alcohol consumption and withdrawal, *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 20: 115-122, 1988.
10. Cain, H., Kraus, B., Lysosomale Pigmentablagerungen in der Niere alter Wistarratten, *Wirschows Arch. Abt. B Zellpathol.*, 10: 322-338, 1972.
11. Cichocki, T., Srebro, Z., Pierścinska, E., Lipofuscin-carrying macrophages in the brain of *Xenopus laevis*, *Folia Histochem. Cytochem.*, 9: 227-230, 1971.
12. Clausen, J., Demential syndromes and the lipid metabolism, *Acta Neurol. Scand.*, 70: 345-355, 1984.
13. Clausen, J., Achim Nielson, S., Kristensen, M., Biochemical and clinical effects of an antioxidative supplementation of geriatric patients. A double blind study, *Biol. Trace Element Res.*, 20: 135-151, 1989.
14. Colcolough, H. L., Hack, M. H., Helmy, F. M., Vaughn, G. E., Veith, D. C. Some histochemical, biochemical and morphological observations relating to lipofuscin and mitochondria, *Acta Histochem.*, 43: 98-109, 1972.
15. Colcolough, H. L., Helmy, F. M., Hack, M. H., Some histochemical observations on the lipofuscin of vertebrate liver, kidney and cardiac muscle, *Acta Histochem.*, 35: 343-356, 1970.
16. Cristofalo, V. J., Animal cell cultures as a model system for the study of aging, pp. 45-79. In: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 4, Academic Press, New York, NY, 1972.
17. Dalefield, R. R., Jolly, R. D., Craig, A. S., Martinus, R. D., Palmer, D. N., Age pigment in the thyroid of aged horses, pp. 213-226. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
18. Donato, Jr. H., Hoselton, M. A., Sohal, R. S., Lipofuscin accumulation: effects of individual variation and selective mortality on population averages, *Exp. Gerontol.*, 14: 141-147, 1979.

19. Donato, H., Sohal, R. S., Age-related changes in lipofuscin-associated fluorescent substances in the adult male housefly, *Musca domestica*, *Exp. Gerontol.*, 13: 171-179, 1978.
20. Donato, H., Sohal, R. S., Lipofuscin, pp. 221-227. In: J. R. Florini (ed.), *CRC Handbook of Biochemistry in Aging*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1981.
21. Dowson, J. H., Wilton-Cox, H., Oldfors, A., Sourander, P., Autofluorescent emission spectra of neuronal lipopigment in mucopolysaccharidosis (Sanfilippo syndrome), *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 77: 426-429, 1989.
22. Drenckhahn, D., Lüllmann-Rauch, R., Drug induced experimental lipidosis in the nervous system, pp. 617- 630. In: A. D. Smith, R. Llinás, P. G. Kostyuk (eds.), *Commentaries in the Neurosciences*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1980.
23. Eldred, G. E., Biochemical aging in the retina and RPE, *Progr. Retinal Res.*, 12: 101-131, 1993.
24. El-Ghazzawi, E. F., Malaty, H. A., Electron microscopic observations on extraneuronal lipofuscin in the monkey brain, *Cell Tiss. Res.*, 161: 555-562, 1975.
25. Epstein, J., Gershon, D., Studies on ageing in nematodes. IV. The effect of antioxidants on cellular damage and life span, *Mech. Ageing Dev.*, 1: 257-264, 1972.
26. Fawcett, D. W., *An Atlas of Fine Structure. The Cell. Its Organelles and Inclusions*, Saunders, Philadelphia, PA, 1966.
27. Few, A., Getty, R., Occurrence of lipofuscin as related to aging in the canine and porcine nervous system, *J. Gerontol.*, 22: 357-368, 1967.
28. Friede, R. L., *Topographic Brain Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1966.
29. Gedigk, P., Pioch, W., Über die formale Genese lipogener Pigmente. Untersuchungen mit Estern hochungesättigter Fettsäuren, *Wirchows Arch. Pathol. Anat.*, 339: 100-135, 1965.
30. Ginsberg, M. D., Watson, B. D., Busto, R., Yoshida, S., Prado, R., Nakayama, H., Ikeda, M., Dietrich, W. D., Globus, M. Y.-T., Peroxidative damage to cell membranes following cerebral ischemia. A cause of ischemic brain injury ?, *Neurochem. Pathol.*, 9: 171-193, 1988.
31. Glees, P., Gopinath, G., Age changes in the centrally and peripherally located sensory neurons in rat, *Z. Zellforsch.*, 141: 285-298, 1973.
32. Glees, P., Hasan M., *Lipofuscin in Neuronal Aging and Diseases*, Georg Thieme, Stuttgart, DE, 1976.
33. Harman, D., Lipofuscin and ceroid formation: the cellular recycling system, pp. 3-15. In: E. A. Porta (ed.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments*, Plenum Press, New York, NY, 1990.
34. Harman, D., Free radical involvement in aging. Pathophysiology and therapeutic implications, *Drugs & Aging*, 3: 60-80, 1993.

35. Haudenschild, C., Experimentelle Vermehrung von Lipofuscin an der Ratte, *Pathol. Microbiol.*, 33: 193-214, 1969.
36. Haudenschild, C., Studer, A., Über experimentelle Vermehrung von Lipofuscin am Chinesischen Zwerghamster, *Pathol. Microbiol.*, 37: 275-279, 1971.
37. Herman, M. M., Miquel, J., Johnson, M., Insect brain as a model for the study of ageing. Age-related changes in *Drosophila melanogaster*, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 19: 167-183, 1971.
38. Hueck, W., Pigmentstudien, *Beitr. Pathol. Anat.*, 54: 68-232, 1912.
39. Ives, P. J., Haensly, W. E., Maxwell, P. A., McArthur, N., A histochemical and ultrastructural study of lipofuscin accumulation in thyroid follicular cells of aging domestic cats, *Mech. Ageing Dev.*, 4: 399-413, 1975.
40. Ivy, G. O., Gurd, J. W., A proteinase inhibitor model of lipofuscin formation, pp. 83-108. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
41. Ivy G. O., Schottler, F., Wenzel, J., Baudry, M., Lynch, G., Inhibitors of lysosomal enzymes: accumulation of lipofuscin-like dense bodies in the brain, *Science*, 226: 985-987, 1984.
42. Johnson Jr. J. E., Miquel J., Fine structural changes in the lateral vestibular nucleus of aging rats, *Mech. Ageing Dev.*, 3: 203-224, 1974.
43. Kárpáti, G., Carpenter, S., Wolfe, L. S., Clinical and experimental studies on lipofuscin in skeletal muscle fibers, pp. 227-244. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
44. Katz, M. L., Robinson, Jr. W. G., Age related changes in the retinal epithelium of pigmented rats, *Exp. Eye Res.*, 38: 137-151, 1984.
45. Koppang, N., The English setter with ceroid-lipofuscinosis. A model for the human juvenile type of ceroid-lipofuscinosis, pp. 375-387. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
46. Lal, H., Pogacar, S., Daly, P. R., Puri, S. K., Behavioral and neuropathological manifestations of nutritionally induced central nervous system "aging" in the rat, pp. 129-140. In: D. H. Ford (ed.), *Neurobiological Aspects of Maturation and Aging*, Elsevier, Amsterdam, NL, 1973.
47. Lillie, R. D., The mechanism of Nile blue staining of lipofuscins, *J. Histochem. Cytochem.*, 4: 377-381, 1956.
48. Lipetz, J., Cristofalo, V. J., Ultrastructural changes accompanying the aging of human diploid cells in culture, *J. Ultrastruct. Res.*, 39: 43-56, 1972.
49. Munkres, K. D., Neurospora age pigments resemble malonaldehyde polymers, pp. 165-184. In: E. Aloj-Totaro, P. Glees, F. A. Pisanti (eds.), *Advances in Age Pigments Research*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1987.

50. Munkres, K. D., Minssen, M., Ageing of *Neurospora crassa*. I. Evidence for the free radical theory of ageing from studies of a natural-death mutant, *Mech. Ageing Dev.*, 5: 79-98, 1976.
51. Munnell, J. F., Getty, R., Rate of accumulation of cardiac lipofuscin in aging canine, *J. Gerontol.*, 23: 154-158, 1968.
52. Nanda, B. S., Getty, R., Lipofuscin pigment in the nervous system of aging pig, *Exp. Gerontol.*, 6: 447-452, 1971.
53. Nandy, K., Properties of neuronal lipofuscin pigment in mice, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 19: 25-32, 1971.
54. Nandy, K., Bourne, G. H., Effect of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the neurons of senile guinea-pigs, *Nature*, 210: 313-314, 1966.
55. Nandy, K., Mostofski, D. I., Idrobo, F., Blatt, L., Nandy, S. Experimental manipulations of lipofuscin formation in aging mammals, pp. 289-304. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
56. Nandy, K., Schneider, H., Lipofuscin pigment formation in neuroblastoma cells in culture, pp. 245-264. In: R. D. Terry, S. Gershon (eds.), *Neurobiology of Aging*, Raven Press, New York, NY, 1976.
57. Nishioka, N., Takahata, N., Iizuka, R., Histochemical studies on the lipopigments in the nerve cells. A comparison with lipofuscin and ceroid pigment, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 11: 174-181, 1968.
58. Ohtani, R., Kawashima, S., Reduction of lipofuscin by centrophenoxine and chlorpromazine in the neurons of rat cerebral hemisphere in primary culture, *Exp. Gerontol.*, 18: 105-112, 1983.
59. Oliver, C., Essner, E., Zimring, A., Haimes, H., Age-related accumulation of ceroid-like pigment in mice with Chédiak-Higashi syndrome, *Am. J. Pathol.*, 84: 225-238, 1976.
60. Osetowska E., Zelman, I., Greenfield's metachromatic leucodystrophy with unusual amount of pigment, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 4: 234-237, 1964.
61. O'Steen, W. K., Nandy, K., Lipofuscin pigment in neurons of young mice with a hereditary central nervous system defect, *Am. J. Anat.*, 128: 359-365, 1970.
62. Packer, L., Prilipko, L., Christen, Y. (eds.), *Free Radicals in the Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders*, Springer, Berlin, DE, 1992.
63. Palmer, D. N., Fearnley, I. M., Medd, S. M., Walker, J. E., Martinus, R. D., Bayliss, S. L., Hall, N. A., Lake, B. D., Wolfe, L. S., Jolly, R. D., Lysosomal storage of the DCCD reactive proteolipid subunit of mitochondrial ATP synthase in human and ovine lipofuscinoses, pp. 211-223. In: E. A. Porta (ed.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments*, Plenum Press, New York, NY, 1990.

64. Paula-Barbosa, M. M., Brandão, F., Pinho, M. C., Andrade, J. P., Madeira, M. D., Cadete-Leite, A., The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: a quantitative study, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 15: 834-838, 1991.
65. Pearse, A. G. E., *Histochemistry. Theoretical and Applied*, vol. 1. J. and A. Churchill, London, UK, 1968.
66. Pearse A. G. E., *Histochemistry. Theoretical and Applied*, vol. 2. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1972.
67. Pellissier, J. F., Hassoun, J., Gambarelli, D., Bryon, P. A., Casanova, P., Maladie de Niemann-Pick type "C" de Crocker, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 34: 65-76, 1976.
68. Porta, E. A., Tissue lipoperoxidation and lipofuscin accumulation as influenced by age, type of dietary fat and levels of vitamin E in rats, pp. 37-74. In: E. Aloj-Totaro, P. Glees, F. A. Pisanti (eds.), *Advances in Age Pigments Research*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1987.
69. Porta, E. A., Advances in age pigment research, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 12: 303-320, 1991.
70. Porta, E. A., Ceroid and lipofuscin in the liver. History and its state of the art, pp. 89-108. In: K. Kitani (ed.), *Liver and Aging - 1990*, Elsevier, Amsterdam, NL, 1991.
71. Reichel, W., Lipofuscin pigment accumulation and distribution in five rat organs as a function of age, *J. Gerontol.*, 23: 145-153, 1968.
72. Reichel, W., Garcia-Bunel, R., Pathologic findings in progeria: myocardial fibrosis and lipofuscin pigment, *Am. J. Clin. Pathol.*, 53: 243-253, 1970.
73. Reichel, W., Hollander, J., Clark, J. H., Strehler, B. L., Lipofuscin pigment accumulation as a function of age and distribution in rodent brain, *J. Gerontol.*, 23: 71-78, 1968.
74. Riga, D., Cotuțiu, C., Ultrastructural and histochemical changes of glial cells from the frontal cortex specific to aging processes, *1st Natl. Symp. Electron Microsc.*, Bucharest, RO, 1973.
75. Riga, S., Riga, D., Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats, *Brain Res.*, 72: 265-275, 1974.
76. Riga, D., Riga, S., A neuro-psycho-biological marker for stress and vulnerability, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Abstracts, p. 17, Timișoara, RO, 1992.
77. Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress: a therapeutic composition for deceleration of aging. I. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by light and fluorescence microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 217-226, 1994.
78. Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress: a therapeutic composition for deceleration of aging. II. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by electron microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 227-234, 1994.

79. Riga, D., Riga, S., Lipofuscin and ceroid pigments in aging and brain pathology. A review. I. Biochemical and morphological properties, *Rom. J. Neurol. Psychiatr.*, 33(2): 121-136, 1995.
80. Riga, D., Riga, S., Stres, stres oxidativ, îmbătrânire și patologie neuro-psihică, pp. 211-225. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000.
81. Riga, S., Riga, D., Terapii moderne de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire, pp. 415-440. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000.
82. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress[®] therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
83. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress[®] drug in distress, geriatrics and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
84. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging, pp. 158-163. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
85. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Hălălău, F., Processing, lysis and elimination of brain lipopigments in rejuvenation therapies, pp. 383-387. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
86. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Lipofuscin and ceroid pigments: markers of normal and pathological brain aging, pp. 213-222. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2006.
87. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Neuroglial mechanisms in brain protection, aging deceleration and neuro-psycho-longevity, pp. 223-235. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, 2006.

88. Rösler, B., Kemnitz, P., Willgeroth, C., Elektronenmikroskopischmorphometrische Untersuchungen über Lipofuscingehalt der Pyramidenzellen der Laminae III und V in der Area 10 (Brodmann) des Lobus frontalis cerebri des Menschen in verschiedenen Altersstufen., *J. Hirnforsch.*, 22: 621-627, 1981.
89. Samorajski, T., Keefe, J. R., Ord, J. M., Intracellular localization of lipofuscin age pigments in the nervous system, *J. Gerontol.*, 19: 262-276, 1964.
90. Samorajski, T., Ord, J. M., The histochemistry and ultrastructure of lipid pigment in the adrenal glands of aging mice, *J. Gerontol.*, 22: 253-267, 1967.
91. Samorajski, T., Ord, J. M., Rady-Reimer, P., Lipofuscin pigment accumulation in the nervous system of aging mice, *Anat. Rec.*, 160: 555-574, 1968.
92. Schiffer, D., Contribution à l'histopathologie de la maladie de Pick, *J. Hirnforsch.*, 1: 497-515, 1954.
93. Schlote, W., Boellard, W., Role of during aging of nerve and glial cells in the human central nervous system, pp. 27-74. In: J. Cervós-Navarro, H.-I. Sarkander (eds.), *Brain Aging: Neuropathology and Neuropharmacology*, Raven Press, New York, NY, 1983.
94. Schnell, S. A., Staines, W. A., Wessendorf, M. W., Reduction of lipofuscin-like autofluorescence in fluorescently labeled tissue, *J. Histochem. Cytochem.*, 47(6): 719-730, 1999.
95. Shima, A., Tomonaga, M., Microfluorimetric characterization of in situ autofluorescence of lipofuscin granules in the aged human brains, pp. 147-157. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, NL, 1988.
96. Siakotos, A. N., Watanabe, I., Saito, A., Fleischer, S., Procedures for the isolation of two distinct lipopigments from human brain: lipofuscin and ceroid, *Biochem. Med.*, 4: 361-375, 1970.
97. Sitte, N., Huber, M., Gune, T., Ladhoff, A., Doecke, W.-D., von Zglinicki, T., Davies, K. J. A., Proteasome inhibition by lipofuscin/ceroid during postmitotic aging of fibroblasts, *FASEB J - Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.*, 14: 1490-1498, 2000.
98. Sohal, R. S., Allen, R. G., Relationship between oxygen metabolism, aging and development, *Adv. Free Radic. Biol. Med.*, 2: 117-160, 1986.
99. Sohal, R. S., Brunk, U. T., Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging, pp. 17-29. In: E. A. Porta (ed.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments*, Plenum Press, New York, NY, 1990.
100. Srebro, Z., Lipofuscin turnover in the frog brain *Naturwissenschaften*, 53: 590, 1966.
101. Strehler, B. L., On the histochemistry and ultrastructure of age pigment, pp. 343-384. In: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1964.

102. Strehler, B. L., Introduction: aging and human brain, pp. 1-22. In: R. D. Terry, S. Gershon (eds.), *Neurobiology of Aging*, Raven Press, New York, NY, 1976.
103. Stroikin, Y., Dalen, H., Brunk, U. T., Terman, A., Testing the "garbage" accumulation theory of ageing: mitotic activity protects cells from death induced by inhibition of autophagy, *Biogerontology*, 6: 39-47, 2005.
104. Sturrock, R. R., Problems of glial identification and quantification in the aging central nervous system, pp. 179-209. In: J. Cervós-Navarro, H.-I. Sarkander (eds.), *Brain Aging: Neuropathology and Neuropharmacology*, Raven Press, New York, NY, 1983.
105. Sulkin, N. M., Srivani, P., The experimental production of senile pigments in the nerve cells of young rats, *J. Gerontol.*, 15: 2-9, 1960.
106. Sulkin, N. M., Sulkin, D. F., An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglion cells, *Lab. Invest.*, 14: 1523-1546, 1965.
107. Sun, G. Y., Schroeder F., Williamson L. S., Gorka, C., Sun, A. Y., Wood, W. G., Dolichols: their role in neuronal membrane aging, pp. 223-234. In: R. Strong, W. G. Wood, W. J. Burke (eds.), *Central Nervous System Disorders of Aging. Clinical Intervention and Research*, Raven Press, New York, NY, 1988.
108. Tavares, M. A., Paula-Barbosa, M. M., Lipofuscin granules in Purkinje cells after long-term alcohol consumption, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 7: 302-306, 1983.
109. Terman, A., Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage ?, *Redox Report*, 6(1): 15-26, 2001.
110. Terman, A., Brunk, U. T., Aging and lysosomal degradation of cellular constituents, pp. 233-242. In: T. von Zglinicki (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer Academic, Dordrecht, NL, 2003.
111. Terman, A., Brunk, U. T., Lipofuscin, *IJBCB - Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36: 1400-1404, 2004.
112. Terman, A., Brunk, U. T., Aging as a catabolic malfunction, *IJBCB - Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36: 2365-2375, 2004.
113. Thompson, S. W., Hunt, R. D., *Selected Histochemical and Histopathological Methods*, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1966.
114. Torack, R. M., *The Pathologic Physiology of Dementia with Indications for Diagnosis and Treatment*, Springer, Berlin, DE, 1978.
115. Travis, D. F., Travis, A., Ultrastructural changes in the left ventricular rat myocardial cells with age, *J. Ultrastruct. Res.*, 39: 124-148, 1972.
116. Tsuchitani, M., Narama, I., Kohda, S., Accumulation of pigment granules in lacrimal gland epithelium in practolol-treated Beagle dogs, *J. Comp. Pathol.*, 100: 237-243, 1989.

117. Wight, P. A. L., The histopathology of a cerebral lipidosis in the Hawaiian goose, *Branta sandvicensis*, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2: 335-347, 1976.
118. Witkop, C. J., White, J. G., Townsend, D., Sedano, H. O., Cal, S. X., Babcock M., Krumwiede, M., Keenan, K., Love, J. E., Wolfe, L. S., Ceroid storage disease in Hermansky-Pudlak syndrome: induction in animal models, pp. 413-436. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
119. Wolfe, L. S., Ng Ying Kin, N. M. K., Baker, R. R., Batten disease and related disorders: new findings on the chemistry of the storage material, pp. 315-330. In: J. W. Callahan, J. A. Lowden (eds.), *Lysosomes and Lysosomal Storage Diseases*, Raven Press, New York, NY, 1981.
120. Wolman, M., Zaidel, L., Hyperoxia and formation of chromolipoid pigments, *Experientia*, 18: 323-324, 1962.
121. Zeman, W., Presidential address: Studies in the neuronal ceroid-lipofuscinosis, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33: 1-12, 1974.
122. Zeman, W., Donahue, S., Dyken P., Green, J., The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome), pp. 588-679. In: P. J. Vinken, G. W. Bruyn (eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 10, North-Holland, Amsterdam, NL, 1970.
123. Zuckerman, B. M, The nematode *Caenorhabditis elegans* as a model for rapid evaluation of cellular aging, pp. 155-163. In: E. Aloj-Totaro, P. Glees, F. A. Pisanti (eds.), *Advances in Age Pigments Research*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1987.

Capitolul 8. ACUMULAREA LIPOPIGMENTILOR CEREBRALI. CORELAȚII ÎN NEUROȘTIINȚE ȘI NEUROPATHOLOGIE

Chez le vieillards et dans certains états pathologiques, la portion de la cellule occupée par le pigment est plus considérable que chez les sujets jeunes (vol.1, p. 284);

...les facteurs qui influencent sa production; néanmoins, l'influence de l'âge est indiscutable (vol.1, p. 287);

Les facteurs qui déterminent l'apparition du pigment, et surtout du pigment jaune, sont nombreux: en voici les principaux:

1. *L'âge...*;

2. *Les troubles nutritifs de la cellule, ...les intoxications lentes, ...;*

3. *La formation du pigment accompagne tous les états dégénératifs pathologiques* (vol.1, pp. 300-302);

G. Marinesco, *La cellule nerveuse*, vol. 1,
Octave Doin et Fils, Éditeurs, Paris, 1909

PROCESUL DE CORELARE ÎN BIOLOGIE

Procesul de corelare (corelație) al datelor (rezultatelor) și variabilelor, introdus pentru prima dată de Sir Francisc Galton (1822-1911) în genetică și ereditate, în cartea sa *Natural Inheritance*, publicată în 1889 (16), este foarte important în cunoaștere, știință și biologie.

Parcursul ontogenezei, fenomen dependent de timp, și în special îmbătrânirea transformă procesele morfo-funcționale din omogene și armonice în eterogene și dizarmonice. Această transformare este determinată de relații cauzale, acumulări ale dezechilibrelor, interdependențe și covariate (covarianțe) - expresie de asemenea a corelațiilor (pozitive, negative sau zero).

Corelații în neuroștiințe

Îndeosebi multitudinea de studii și cercetări, mergând de la nivelurile moleculare și subcelulare la neuroanatomia și neuropatologia comparată, precum și la științele cognitive și ale comportamentului, au creat bazele și oportunitățile de a corela parametrii, procesele și fenomenele.

Pe deasupra, ultradiferențierea morfologică și supraspecializarea funcțională a țesutului nervos, comparativ cu alte tipuri tisulare, de asemenea au impus utilizarea metodologiilor de corelare în cercetarea creierului. În plus, datele rezultate din corelații și conexiuni au relevat noi aspecte și legături, care au contribuit la o mai bună înțelegere a neurobiologiei și a ființelor umane.

De aceea, ontogeneza, longevitatea, și îmbătrânirea cerebrală normală și patologică, corelate cu factorii care controlează, reglează și/sau perturbă structura și funcția sistemului nervos central (SNC) deschid noi căi în cunoaștere și intervenție (35).

Corelații între rata îmbătrânirii și variabile biologice

Cercetările sistematice în zoologia comparativă (privitor la nevertebrate și vertebrate), în morfologia și senescența comparată a mamiferelor, precum și în biogerontologie au arătat (și demonstrat) conexiuni interesante. Iată câteva exemple:

- relația la mamifere între rata de îmbătrânire (dedusă din durata maximă de viață) și mărimea animalului (greutatea corpului), scalele / raporturile metabolice. Producerea de radicali liberi este o explicație plauzibilă și atractivă;
- corelația la mamifere între longevitate și mărimea / greutatea creierului, ca o valoare absolută sau relativă (la greutatea corpului), (28, 36);
- legături (conexiuni) între specii cu viață lungă și o rată mai înceată de acumulare a lipofuscinei (pigmentului de vârstă) și rezistența la autooxidarea creierului, care se corelează cu creșterea duratei de viață.

Corelații biochimice și morfopatologice în îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative

La ființele umane, senescența cerebrală este un proces complicat și eterogen, cu specificitate și individualitate înalt regională.

Astfel, conexiuni (corelații) importante ale îmbătrânirii SNC pot fi evidențiate între:

- densitatea neuronală și diferite tipuri ale prezenței și reactivității gliale (26, 29);
- lipopigmenții cerebrali (LP) în neuroni și glii (32, 33);
- LP în relație cu patologia mitocondrială (mutațiile mtADN și mitocondriile gigant), (10), organitele anabolice (34), și disfuncția lizozomală (28, 32);
- LP și patologia Alzheimer (meganeuriți, încălcări-încurcături neurofibrilare, și plăci de amiloid), (1, 2, 7, 8, 9).

LIPOPIGMENTII (LP) ÎN CREIER

Caracteristici generale

Lipopigmenții sunt reprezentați de lipofuscină și ceroid. Acumularea progresivă a lipofuscinei în ontogeneză este pecetea senescenței celulare. Ceroidul, care se formează în condiții patologice, este amprenta agresiunii externe (de mediu) sau a factorilor interni (disstresul celular, inclusiv factorii-defectele genetice).

La un anumit timp din evoluția lor, LP prezintă caracteristici și proprietăți biofizice, biochimice și morfologice aproape identice (30). Prin implicarea și consecințele lor negative asupra structurii și fiziologiei neuronale și gliale, LP reprezintă principalul indicator (marker) al vulnerabilității cerebrale, disstresului, îmbătrânirii normale și patologice și bolilor asociate (33, 40).

Acumulările LP în SNC (Figurile 1 - 6) manifestă anumite trăsături importante:

- ubicuitatea cerebrală. LP sunt prezenți în toate regiunile și zonele SNC, de la creier la măduva spinării;

- prezența lor pe toată aria și în toate componentele țesutului nervos: în toate tipurile celulare (11), de la diferitele tipuri de neuroni - celule post-mitotice, la glii (astrocite, oligodendrocite, dar în special microglii) - celule mitotice, pericite și celule endoteliale;
- modele specifice ale arhitectonicii LP, în strânsă relație cu senescența și cu patologia legată de vârstă (9);
- două stadii în evoluție (33, 39):
 - *stadiul I* - creșterea în număr, suprafață, volum și complexitate a LP, atât în neuroni cât și în celulele gliale (trecerea de la tipul timpuriu la cel tardiv);
 - *stadiul II* - LP (în stadiul tardiv) devin o constantă în patologia nervoasă inflamatorie-degenerativă (boala Alzheimer, boala Parkinson etc.).

LP în neuroni, nevroglii și celule endoteliale

În neuronii bătrâni, LP sunt evidențiați în toate compartimentele (11, 32). Ei se găsesc din abundență în ariile neurosomale (paracentrale și periferice) și în dendrite (Figurile 1 - 5), dar uneori și în axoni și chiar în componentele presinaptice, însă mult mai rar.

În nevroglii, LP sunt prezenți de la gliile perineuronale, neuropil la gliile pericapilare și pericite, de asemenea în toate partițiile celulare (11, 33), și anume în gliosome (Figurile 2 și 6), dendritele gliale cu arborizațiile lor și în piciorușele terminale capilare.

Câteodată, în celulele endoteliale se disting LP, iar în terapiile de activare cerebrală ei relevă diverse stadii de prelucrare (procesare) avansată.

CORELAȚII ALE LP NEURONALI

În timpul ontogenezei, îmbătrânirii și longevității, LP se acumulează într-o relație dependentă de timp. Ei coexistă constant și sunt semnificativ corelați cu evenimente subcelulare și metabolice sinergice de natură negativă:

- modificări în indexul neuro-no-gliial;
- schimbări în arhitectura celulară, pigmentară și a mielinei;
- alterări în structura și funcția sistemelor subcelulare.

LP neuronali și indexul (numărul) neuro-no-nevrogliial

În îmbătrânire și patologia neurodegenerativă în relație cu vârsta (boala Alzheimer, boala Parkinson etc.) expansiunea constantă a LP neuronali este asociată cu scăderea numărului de neuroni și creșterea simultană a numărului și reactivității celulelor gliale (9, 14, 18, 26).

În creier, activările gliale (14, 29), trăsătură recunoscută a îmbătrânirii mamiferelor și mediator ai bolilor inflamatorii și degenerative, constau în principal în:

- hiperactivitate astrocitară, fenotipul fibros (niveluri crescute de proteină acidă fibrilară glială - *glial fibrillary acidic protein* - *GFAP*);
- activare microglială prin creșterea expresiei complexului de histocompatibilitate major - *major histocompatibility complex* - *MHC* și clasei II de antigene, și creșterea nivelurilor de *transforming growth factor-beta-1 (TGFβ-1)mRNA*.

Aceste trăsături sunt atenuate prin restricție calorică-alimentară (14, 29).

LP neuronali și configurația neuronală

Conglomeratele de LP neuronali conduc la modele cerebrale specifice ale arhitectonicii LP (8) și modifică arhitectura neuronală și cea a mielinei (8).

Ei sunt corelați cu:

- descreșterea în suprafață și volum a neurosimei;
- aberații, simplificări și distrugeri dendritice;
- lărgiri axonale până la meganeuriți (7, 9, 28);
- reducerea considerabilă a mielinei corticale;
- pierdere sinaptică.

LP neuronali și apoptoza

Moartea celulară programată *via apoptosis* (apoptoza) semnifică un model morfologic al morții celulare care afectează o singură celulă.

Apoptoza este indusă de activarea unei familii de proteaze (cistein endopeptidaze), numite caspaze - *caspases (cysteine aspartate-specific proteases)*.

Activarea caspazelor poate fi inițiată prin două căi moleculare (12):

- calea extrinsecă, extracelulară - calea receptorului de inițiere a morții, *death receptor-DR*, care este indusă de membrii superfamiliei de ligandi legați la receptorul factorului de necroză tumorală, *tumor necrosis factor receptor-TNFR*;
- calea intrinsecă, intracelulară - calea mitocondrială, care este declanșată de mitocondrii, ca răspuns la agresiunile intracelulare, ca de pildă lezarea (modificarea, alterarea) ADN-ului.

Modificările biochimice și morfologice sunt reprezentate de micșorarea (ratatinarea) celulei, condensarea cromatinei, formarea de vezicule citoplasmice, eliberarea citocromului c din mitocondrii, fragmentarea ADN-ului celular în multipli de 180 perechi de baze azotate nucleice - *180 bp (base pairs)* și fragmentarea celulară în mici corpi apoptotici, înconjurați de o membrană, care sunt eliminați *via fagocitoză* de către celulele învecinate (3). Apoptoza este controlată genetic și este principalul mecanism al eliminării celulelor în reglarea creșterii și dezvoltării unei populații celulare - un factor cheie al homeostaziei, echilibrului celular în embriogeneză și morfogeneză, un arbitru al creșterii celulare și diferențierii.



Figura 1. Mase largi de lipopigmenți neuronali, adunate în ciorchini perinucleari - unipolari.

Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Formația reticulară pontină.
Microscopie optică. Colorație Sudan negru B. 900x.

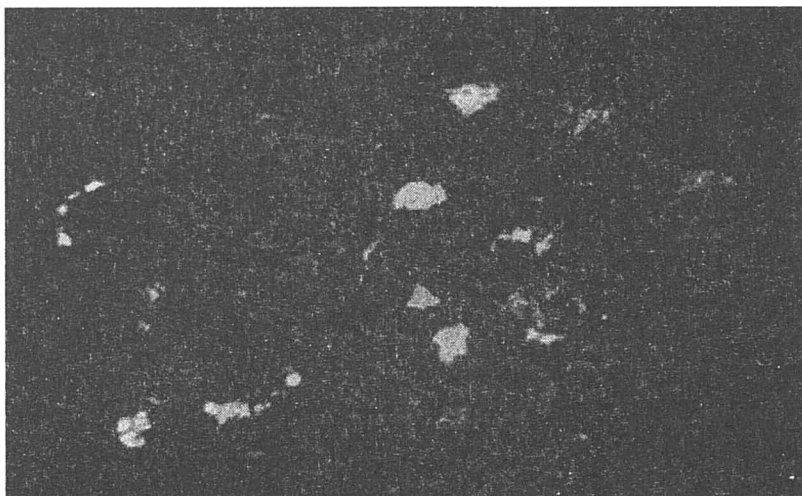


Figura 2. Acumulări extinse perinucleare, uni- și bipolare ale lipopigmenților neuronali și gliali.

Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Formația reticulară pontină.
Microscopie de fluorescență. Autofluorescență. 650x.

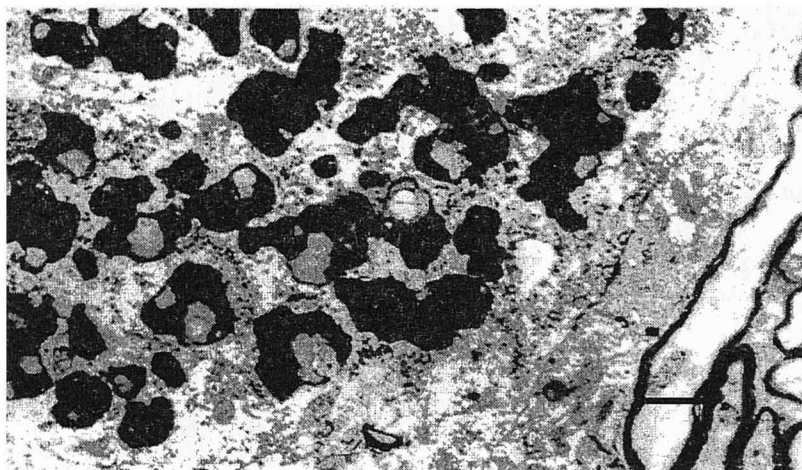


Figura 3. Numeroase conglomerate policiclice de lipopigmenți (lipofuscină și ceroid), cu tendință la confluaire și care ocupă o suprafață însemnată a neuroplasmiei.

Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Cortex cerebral. Strat V celular piramidal. Neuron piramidal.

Microscopie electronică prin transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

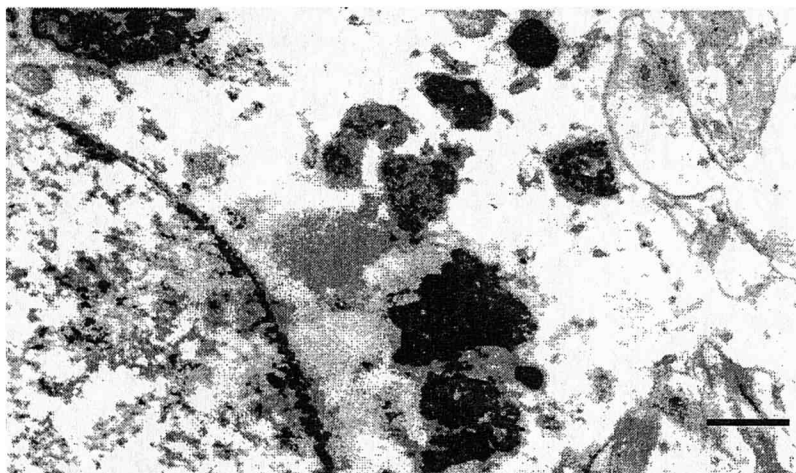


Figura 4. Corelație în neurosomă între conglomerate extinse de lipopigmenți și descreștere intensă (până la dispariție) a componentelor sistemului anabolic.

Creier șobolan bătrân (26,6 luni). Cortex cerebral. Strat V celular piramidal. Neuron piramidal.

Microscopie electronică prin transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

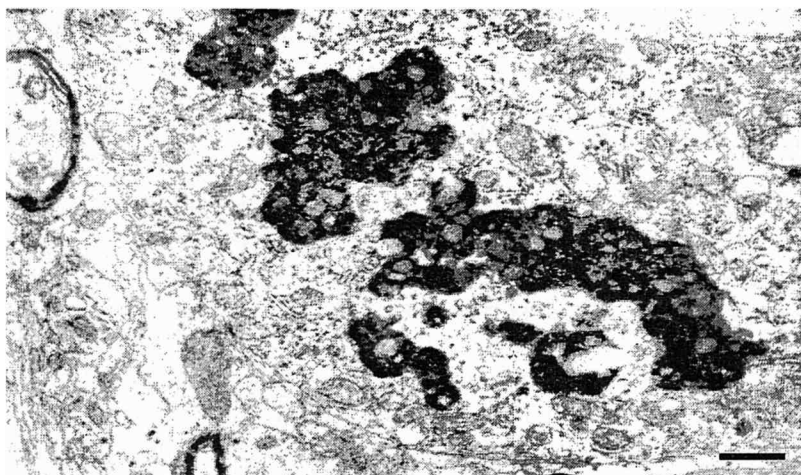


Figura 5. Corelare în neurosomă între agregările extinse policiclice ale lipopigmenților și mitocondrii modificate, stricate și alterate. Creier cobai bătrân (48 luni). Cortex cerebral. Strat V celular piramidal. Neuron piramidal.
Microscopie electronică prin transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

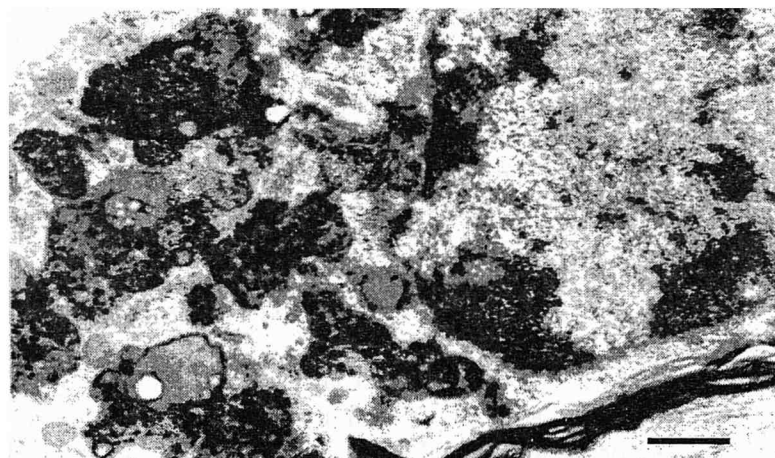


Figura 6. Corelație în gliosoma unei microgliei parenchimoase între depozitele de lipopigmenți agregați și reprezentarea redusă a ribozomilor liberi și a reticulului endoplasmic rugos. Creier uman bătrân (80 ani). Cortex cerebral. Strat Vb celular piramidal. Glie perineuronală.
Microscopie electronică prin transmisie (TEM). Bara 0,5 μm .

Necroza - *necrosis* sau moartea celulară patologică este un alt mecanism major al morții celulare. Necroza afectează grupuri de celule sau părți ale unei structuri organice. Ea este cauzată de factori externi nocivi asupra organismului sau componentelor sale, nu este controlată și/sau determinată genetic și este însoțită de inflamație.

În uzura biologică, îmbătrânire și patologia neurodegenerativă, apoptoza poate fi inițiată prematur, activată și/sau accelerată. Există o strânsă corelație între mitocondriile senescente, lizozomii bătrâni umpluți cu LP (gunoi biologice) și inducerea apoptozei. Mitocondriile bătrâne generează cantități ridicate de superoxid și peroxid de hidrogen. Dacă cantități mari de peroxid de hidrogen difuzează în lizozomi (prin autofagocitoza mitocondriilor senescente și gigante), acestea perturbă stabilitatea membranelor lizozomale, ceea ce conduce la eliberarea (scurgerea) enzimelor litice lizozomale în citosol. Eliberarea moderată a enzimelor lizozomale poate induce apoptoza (10), în timp ce eliminarea masivă a acestor enzime poate cauza moartea celulară prin necroză.

LP neuronal și sistemele subcelulare anabolice

LP neuronal și sistemele subcelulare anabolice sunt în corelație inversă. Extinderea ciorchinilor de LP este în conexiune cu:

- descreșterea ARN ribozomal, a ARN-ului total și a proteinelor solubile în apă, și
- diminuarea consecutivă în număr, suprafață și volum ai poliribozomilor liberi și reticulului endoplasmic rugos (Figura 4).

LP neuronal și medicina mitocondrială

În plus, depozitele neuronale progresive de LP sunt asociate cu:

- creșterea atacului stresului oxidativ (5, 15, 23);
- descreșterea apărării antioxidative (4);
- acumularea mutațiilor ADN mitocondrial (mtDNA), (10, 45);
- creșterea numărului de mitocondrii gigant, cu defecte, deteriorate, stricate (alterate), cu o rată scăzută de degradare (10) și
- descreșterea numărului și suprafeței ocupate de mitocondriile normale și sănătoase (Figura 5).

Teoria îmbătrânirii a axei mitocondrial-lizozomale (10) demonstrează că mitocondriile și lizozomii celulelor postmitotice (precum neuronii și miocitele cardiace), dintre toate organele subcelulare, suferă alterările cele mai sugestive în relație cu vârsta. În plus, din cauza stresului oxidativ continuu (13) și a producției de specii reactive ale oxigenului - *reactive oxygen species (ROS)*, componenții și structurile mitocondriale oxidate deteriorate devin principala sursă a acumulării și depozitării LP via lizozomi, în lizozomii terțiari bătrâni - LP.

LP neuronal și sistemele subcelulare catabolice

LP neuronal și sistemele subcelulare catabolice arată corelații interesante.

De exemplu, acumulările și agregatele progresive de LP interacționează și sunt asociate cu:

- instabilitatea și inhibiția proteazomului (complex proteolitic multicatalitic), (19, 25);
- disfuncția lizozomului (centrul principalelor hidrolaze), (13, 28, 30), de ex. activitate scăzută a catepsinei L [EC 3.4.22.15], o tiol protează, cu înaintarea în vârstă;
- o cantitate crescută a anumitor enzime hidrolitice lizozomale (28), de ex. concentrație și activitate crescută a catepsinei D [EC 3.4.23.5], o carboxil protează;
- funcționarea proastă și deficientă a sistemelor de reciclare din interiorul celulelor;
- acumularea de proteine insolubile în apă, proteine oxidate, produși finali de glicare / glicoxidare proteică avansată, produși finali de peroxidare lipidică avansată, aceștia toți fiind surse și compuși plurimetabolici ai gunoierului subcelular (37, 43, 45).

De aceea, îmbătrânirea poate fi explicată ca o malfunctionare catabolică (45). Pe lângă aceasta, teoria îmbătrânirii prin acumularea deșeurilor (44) consideră aglomerarea deșeurilor intracelulare, rezultând din degradarea intracelulară imperfectă, de a fi o trăsătură fundamentală a senescenței.

LP neuronali și anomaliiile citoscheletului neuronal

Depozitele de LP interacționează negativ cu structura neuronului, și sunt constant prezente și corelate cu apariția și dezvoltarea stricăciunilor în citoschelet, precum și cu depozitele de amiloid și patologia în relație cu amiloidul (8, 19).

Anormalitățile citoscheletului sunt reprezentate de filamentele patologice, care contribuie la formarea a trei leziuni diferite, și anume:

- plăci neuritice de amiloid - *amyloid neuritic plaques*, plăci senile neuritice cu miez de amiloid - *neuritic senile plaques core amyloid*;
- încâlcituri (încrângături, gheme) neurofibrilare - *neurofibrillary tangles*;
- filamente arcuate din neuropil - *neuropil treads*, structuri greu de observat (9).

Împreună cu axonii distrofici (meganeuriți), microglioza și astrocitoza, ele formează tabloul neuropatologic al bolii Alzheimer (2).

Plăcile neuritice de amiloid, localizate în neuropil, variază în diametru de la 15 μm la 200 μm . Ele sunt formate dintr-o textură intricată de modificări patologice care conține procese (prelungiri celulare) deseori balonizate ale neuronilor (dendrite, precum și axoni), astrocite reactive, microglijii activate și frecvent un miez de amiloid depozitat extracelular (9). Amiloidul reprezintă un depozit proteic extracelular, compus din amiloid β peptid - *amyloid β peptide (A β)*, un fragment proteolitic al proteinei precursor de amiloid - *amyloid precursor protein (APP)*. În plăcile senile, A β este asociat cu o serie de alte molecule: componenții de complement, serine proteaze inhibitor, $\alpha 1$ - antichimotripsina,

heparin sulfat proteoglycans și apoproteina E (1). În plus, acești compuși asociați la A β contribuie la agregarea A β și la rezistența lui la proteoliză. Mai mult decât atât, A β induce o reacție inflamatorie prin stimularea microgliei. Microglia activată secretă citokine proinflamatorii și specii reactive ale oxigenului, care sunt dăunătoare pentru țesutul nervos.

Există o relație interesantă între încălțiturile neurofibrilare (fascicule strâns, dens împachetate de filamente spirale perechi localizate intracelular, în neurosomă și care se pot extinde în porțiunile proximale ale dendritelor) și LP (lipofuscină și ceroid). În general, fasciculele centrale ale încălțiturii formează o textură densă și intricată în jurul depozitelor granulelor de LP din neurosomă.

Filamentele arcuate din neuropil, structuri dificil de identificat, împrăștiate prin neuropil, sunt constituite din fascicule mici de filamente spirale perechi vizualizate ca profiluri filamentoase arcuate și/sau spirale, subțiri și scurte, de mici dimensiuni. De notat că ele nu fuzionează și nu se acumulează în coloane sau ca mici formațiuni.

Modificările neuropatologice regresive care sunt individualizate în creierele senescente reproduc, într-o anumită măsură, caracteristicile morfologice observate în boala Alzheimer și ceroid-lipofuscinoze (8, 9). Diferența principală constă în faptul că procesul de neurodegenerare progresează încet și foarte încet și că el este de departe mai puțin marcant decât cel prezent în SNC bolnav.

CORELAȚII ALE LP GLIALI

Paradoxul neuroglial

Depozitele de LP neuronali coexistă cu acumulări ale LP gliali în toate tipurile de glii (astrocite, oligodendrocite, dar în special în microgliei), Figura 6.

Astfel, apare paradoxul glial în creierul bătrân și în patologia asociată senescentei.

Neurogliile:

- sunt celule mitotice, având o rată a diviziunilor de la moderată până la înaltă,
- și sunt supraîncărcate cu conglomerate de LP, care sunt caracteristice neuronilor, celule postmototice,
- alții decât corpii apoptotici neuronali degradați prin fagocitoză (39).

Paradoxul este reprezentat de supraîncărcarea unei celule mitotice (glia) cu LP, fapt care nu se întâlnește la alte celule mitotice (de ex. la hepatocit), datorită perioadei de viață, care este scurtă sau scurtă spre medie.

Activarea glială și anumite funcții

Celulele microgliale degradează proteinele extracelulare oxidate (20, 42) și corpii apoptotici neuronali (41), ulterioare surse de LP. Dar, cantitățile extinse de LP gliali pot fi de asemenea explicate prin transferul neuro-no-glial al LP neuronali.

Pe această cale, gliile devin colectoarele LP neuronali din periferia neurosomală (39).

Colectarea, depozitarea și transportul LP gliali

Sistemul glial joacă un rol important în colectarea LP neuronali. Datorită proprietăților transportoare gliale și capacității de migrare a microgliilor, celulele gliale depozitează ciorchini de LP în ariile pericapilare. Aceste mecanisme naturale de curățare pot fi activate și completate prin terapii nootrope, neurovasculare, anti-oxidative și neurometabolice (34, 37).

INTERRELAȚII CREIER - ÎMBĂTRÂNIRE

Interrelațiile cauzale directe și concentrările critice de LP generează cascade de evenimente subcelulare negative pe termen lung, iar împreună cu corelatele de deteriorare asociate determină profiluri de îmbătrânire neuropatologice caracteristice.

Consecințele negative (neuropatologice) specifice și asociate ale depozitelor de LP au impacturi păgubitoare multiple asupra homeostaziei neuronale și gliale, de la funcționarea neuronilor la fiziologia SNC (35).

Din această cauză, strategiile complexe de tratament care realizează LP-liza, procesarea, transportul și eliminarea LP puternic prelucrați vor avea efecte benefice subcelulare și asupra celorlalte sectoare celulare care sunt disfuncționale și modificate structural prin acumularea, confluarea și depozitarea LP (34, 39), (vezi și Capitolul 12. *Mecanisme neurono-gliale în protecția cerebrală, decelerarea îmbătrânirii și neuro-psiho-longevitate*).

NOI CONCEPTE ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

La începutul acestuia celui de al 3-lea mileniu, modelele holistice și inovative ale sistemelor de sănătate sunt direcționate către detectarea timpurie, prevenirea și tratamentul bolilor, precum și în schimbarea (răsturnarea) sensului și direcției disfuncțiilor și bolilor asociate vârstei înaintate. În acest mod, conceptul de medicină anti-îmbătrânire (17, 36) a fost dezvoltat și consolidat.

Acțiunile anti-homeostatice ale distresului psihic, stresului oxidativ și îmbătrânirii, ca un întreg (precum și ca depozitele de LP și disfuncțiile subcelulare ca fenomene dependente de timp) contribuie la inițierea, menținerea și amplificarea cascadei îmbătrânirii cerebrale în direcție etio-patogenică accelerată.

Invers, în concepție terapeutică, terapiile anti-stres, anti-oxidative și anti-îmbătrânire reprezintă căi naturale puternice în reîntinerire și medicina pro-longevității, și astfel dau naștere revoluției anti-îmbătrânire (24).

În principal, direcțiile complementare ale strategiilor anti-îmbătrânire sunt reprezentate de:

- suportul metabolic și de activare al homeostaziei cerebrale și generale (39);

- stimularea adaptativă în hormeză, incluzând niveluri scăzute de stres (31);
- activarea cerebrală și psihică, terapiile de antrenare;
- restricția calorică cu nutriție adecvată - *Caloric Restriction with Adequate Nutrition (CRAN)*, (6, 21, 36);
- activitatea fizică zilnică și exerciții de rezistență (22, 27).

Aplicarea concomitentă a acestor strategii anti-stres, anti-îmbătrânire și pro-longevitate crește și menține pe termen lung eficacitatea și rezultatele lor.

*

Lipopigmenții (LP) - lipofuscina și ceroidul - sunt principalul marker al vulnerabilității creierului, distresului, îmbătrânirii și patologiei conexe. Lipofuscina este trăsătura de bază a senescenței celulare, iar ceroidul este produsul de acumulare al factorilor de mediu (extern) agresivi și/sau al factorilor intrinseci (în special genetici).

În timpul ontogenezei, LP neuronali se acumulează progresiv într-o relație dependentă de timp. În neuronii bătrâni, LP sunt prezenți în toate compartimentele celulare: masiv în ariile pericarionale și în dendrite, mai rar în axoni, și chiar în butonii terminali. Ei coexistă în mod constant și sunt corelați semnificativ cu schimbări importante în biochimia și morfologia celulei nervoase.

Modificările biochimice sunt reprezentate de atacul crescut al stresului oxidativ, care este asociat cu descreșterea apărării antioxidante, acumularea de mutații în genomul mitocondrial - ADN mitocondrial (mtDNA), scăderea ARN-ului ribozomal și cantități crescute de anumite enzime lizozomale.

Deteriorările morfologice includ diminuarea în număr, suprafață și volum a poliribozomilor și a reticulului endoplasmic rugos, creșterea numărului mitocondriilor defecte (gigant), cu o rată scăzută de degradare, descreșterea cantitativă a numărului și ariei mitocondriilor normale, funcționarea proastă și deficitară a sistemelor de reciclare celulară, și apariția și dezvoltarea anomaliilor în citoscheletul neuronal și depozite extracelulare de amiloid. Acestea sunt asociate cu pierderea neuronilor, cu scăderea în suprafață și volum a neurosomei, aberații, simplificări și distrugerii dendritice, lărgiri axonale - *în formă de mătăanii* - până la meganeuriți, reducerea considerabilă a mielinei corticale, și pierderi de sinape.

În plus, acumulările de LP neuronali coexistă cu depozite de LP gliali în toate tipurile de glij (astrocite, oligodendroglji, dar în special în microglji). Sistemul glial joacă un rol important în colectarea LP neuronali. Datorită proprietăților de transport ale nevrogliilor și capacității de migrare ale microgliilor, celulele gliale depozitează aglomerări de LP în ariile pericapilare.

În acest fel, conglomeratele de LP apar în întreg țesutul nervos, de la neuroni la nevrogliile perineuronale, neuropil, gliile pericapilare și celulele endoteliale, realizând modele specifice regionale și zonale ale arhitectonicii LP.

Conexiunile directe, cauzale și acumulările critice de LP determină succesiuni în cascade amplificatoare ale fenomenelor subcelulare negative, iar alături de corelatele de deteriorare asociate generează profiluri de senescență neuropatologice specifice. Consecințele negative structurale și funcționale tipice (fiziopatologice și neuropatologice), împreună cu cele asociate depozitelor de LP au consecințe detrimentală extinse și multiple asupra homeostaziei și alostaziei neuronale și gliale, pornind de la funcționarea celulelor nervoase ca individualități până la fiziologia SNC ca un ansamblu.

Bibliografie selectivă

1. Abraham, C. R. Amiloid β peptide: a century of discoveries, *Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest.*, 7: 7-9, 2000.
2. Abraham, C. R., Slot, F., Metalloendopeptidase EC 3.4.24.15 in neurodegeneration, pp. 101-116. In: A. Lajtha, N. L. Benik (eds.) *Role of Proteases in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases*, Kluwer / Plenum, New York, NY, 2001.
3. Anderson, D. M. (ed.) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 30th ed., Saunders. An Imprint of Elsevier, Philadelphia, PA, 2003.
4. Ames, B. N., Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., Oxidants, antioxidants, and degenerative diseases of aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 7915-7922, 1993.
5. Beckman, K. B., Ames, B. N., The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, 78: 547-581, 1998.
6. Best, B., Mechanisms of aging, pp. 215-246. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.) *Anti-Aging Clinical Protocols. 2004-2005*, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) Publications, Chicago, IL, 2004.
7. Bi, X., Zhou, J., Lynch, G., Lysosomal protease inhibitors induce meganeurites and tanglelike structures in entorhinohippocampal regions vulnerable to Alzheimer's disease, *Exp Neurol.*, 158: 312-327, 1999.
8. Braak, H., Architectonics as seen by lipofuscin stains, pp. 59-104. In: A. Peters, E. G. Jones (eds.), *Cerebral Cortex*, vol. 1, Plenum, New York, NY, 1984.
9. Braak, H., Braak, E., Morphology of the human isocortex in young and aged individuals: qualitative and quantitative findings, pp. 1-15. In: J. Ulrich (ed.), *Histology and Histopathology of the Aging Brain*, Karger, Basel, CH, 1988.
10. Brunk, U. T., Terman, A., The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. Accumulation of damaged as a result of imperfect autophagocytosis, *Eur. J. Biochem.*, 269: 1996-2002, 2002.
11. Cervós-Navarro, J., Sarkander, H.-I. (eds). *Brain Aging: Neuropathology and Neuropharmacology*, Raven Press, New York, NY, 1983.

12. Delhalle, S., Duvoix, A., Schnekenburger, M., Morceau, F., Dicato, M., Diederich, M., An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1010: 1-8, 2003.
13. Evans, P. H., Free radicals in brain metabolism and pathology, *Br. Med. Bull.*, 49: 577-587, 1993.
14. Finch, C. E., Rozovsky, I., Stone, D., Morgan, T. E., Glial activation during aging in the rat brain: gene expression and proliferative potential, pp. 304-315. In: V. A. Bohr, B. F. C. Clark, T. Stevnsner (eds.). *Molecular Biology of Aging*, Alfred Benzon Symposium 44, Munksgaard, Copenhagen, DK, 1999.
15. Fosslien, E., Mitochondrial medicine - molecular pathology of defective oxidative phosphorylation, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 31: 25-67, 2001.
16. Galton, F., *Natural Inheritance*, Macmillan, London, 1889.
17. Goldman, R., Klatz, R., Anti-Aging Medicine at eleven years (2004): reflections and projections as a new era begins, pp. 1-6. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 6. 2003 Conference Year, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) Publications, Chicago, IL, 2004.
18. Gonz  les-Scarano, F., Baltuch, G., Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases, *Annu. Rev. Neurosci.*, 22: 219-240, 1999.
19. Grune, T., Jung, T., Merker, K., Davies, K. J. A., Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and "aggresomes" during oxidative stress, aging, and disease, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 36: 2519-2530, 2004.
20. Grune, T., Reinheckel, T., Davies, K. J. A., Degradation of oxidized proteins in mammalian cells, *FASEB J.*, 11: 526-534, 1997.
21. Goto, S., Takahashi, R., Araki, S., Nakamoto, H., Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism, *Ann. New York Acad. Sci.*, 959: 50-56, 2002.
22. Goto, S., Rad  k, Z., Nyakas, C., Chung, H. Y., Naito, H., Takahashi, R., Nakamoto, H., Regular exercise. An effective means to reduce oxidative stress in old rats, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 471-474, 2004.
23. Harman, D., Free radical theory of aging, pp. 15-31. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *The Science of Anti-Aging Medicine*, 2003 Update. American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) Publications, Chicago, IL, 2003.
24. Klatz, R., Goldman, R. (eds.), *The New Anti-Aging Revolution. Stopping the Clock for a Younger, Sexier, Happier You !*, Basic Health Publications, North Bergen, NJ, 2003.
25. Keck, S., Nitsch, R., Grune, T., Ullrich, O., Proteasome inhibition by paired helical filament-tau in brains of patients with Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, 85: 115-122, 2003.

26. Landfield, P. W., Baskin, R. K., Pitler, T. A., Brain aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments, *Science*, 214: 581-584, 1981.
27. Little, T., Resistance exercise and its rejuvenational properties, pp. 199-203. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *The Science of Anti-Aging Medicine, 2003 Update*. American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) Publications, Chicago, IL, 2003.
28. Lynch, G., Bi, X., Lysosomes and brain aging in mammals, *Neurochem. Res.*, 28: 1725-1734, 2003.
29. Morgan, T. E., Xie, Z., Goldsmith, S., Yoshida, T., Lanzrein, A.-S., Stone, D., Rozovsky, I., Perry, G., Smith, M. A., Finch, C. E., The mozaic of brain glial hyperactivity during normal ageing and its attenuation by food restriction, *Neuroscience*, 3: 687-699, 1999.
30. Porta, E. A., Advances in age pigment research, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 12: 303-320, 1991.
31. Rattan, S. I. S., Principles and practice of hormesis as an aging intervention, pp. 365-377. In: S. I. S. Rattan (ed.) *Aging Interventions and Therapies*, World Scientific, Singapore, 2005.
32. Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress: a therapeutic composition for deceleration of aging. I. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by light and fluorescence microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 217-226, 1994.
33. Riga, D., Riga, S., Lipofuscin and ceroid pigments in aging and brain pathology. A review. I. Biochemical and morphological properties, *Rom. J. Neurol. Psychiatr.*, 33(2): 121-136, 1995.
34. Riga, S., Riga, D., An antistress and antiaging neurometabolic therapy. Accelerated lipofuscinolysis and stimulated anabolic regeneration by the Antagonic-Stress synergistic formula, pp. 535-550. In: G. P. Chrousos, R. McCarty, K. Pacák, G. Cizza, E. Sternberg, P. W. Gold, R. Kvetňanský (eds.), *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 771, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1995.
35. Riga, D., Riga, S., Correlation between lipofuscin accumulation and aging neuropathology, p. 495, In: D. Harman, R. Holliday, M. Meydani (eds.), *Towards Prolongation of the Healthy Life Span. Practical Approaches to Intervention*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 854, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1998.
36. Riga, D., SENS acquires SENSE: present and future anti-aging strategies, *J. Anti-Aging Med.*, 6: 231-236, 2003.
37. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress® therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.

38. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging, pp. 158-163. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
39. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Hălălău, F., Processing, lysis and elimination of brain lipopigments in rejuvenation therapies, pp. 383-387. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
40. Riga, D., Riga, S., O nouă paradigmă în medicină și psihiatrie: tetrada distress → uzură → îmbătrânire → polipatologie, pp. 31-75. In: G. Cornuțiu, D. Marinescu (eds.), *Orientări și perspective în gândirea psihiatrică românească actuală*, vol. 1, Ed. Universității din Oradea, Oradea, 2007.
41. Stolzing, A., Grune, T., Neuronal apoptotic bodies: phagocytosis and degradation by primary microglial cells, *FASEB J.*, 18: 743-765, 2004.
42. Stolzing, A., Wenger, A., Grune, T., Degradation of oxidized extracellular proteins by microglia, *Arch. Biochem. Biophys.*, 400: 171-179, 2002.
43. Terman, A., Brunk, U. T., Lipofuscin: Mechanisms of formation and increase with age, *APMIS*, 106: 265-276, 1998.
44. Terman, A., Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage ?, *Redox Report*, 6(1): 15-26, 2001.
45. Terman, A., Brunk, U. T., Aging as a catabolic malfunction, *IJBCB - Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36: 2365-2375, 2004.

Capitolul 9. APOPTOZA ȘI NECROZA

*Viața mai departe, mai departe,
Aprinde fulgere și sparge nori,
Se-mbracă-n rochii, tremură pe flori
Și duce-n caru-i cântece și moarte*

Vintilă Ciocâlțu (1890-1947), *Adânc împietrit. Poezii*,
Ed. Cartea Universitară, București, 2003;
prof. de biochimie, împreună cu prof. Otto Folin de la Boston
University, USA descoperă importanta reacție Folin-Ciocâlțu;
metoda Lowry, cea mai cunoscută reacție de dozare a proteinelor,
este o variantă a metodei Folin-Ciocâlțu (O. H. Lowry et al.,
Protein measurement with the Folin reagent, *J. Biol. Chem.*,
193: 265-275, 1951).

*Mi-ar fi de-ajuns după viață moartea,
dar sunt atât, atât de-amestecate, Doamne!
Nici nu mă-îndrept către secunda vieții,
că mă și-împiedic de vecia morții...*

C. D. Zeletin-prof. dr. Constantin Dimoftache (n. 1935),
Musica apertă, din Călătorie spre transparență. Poezii,
Ed. Eminescu, București, 1977.

*Reactive oxygen species (ROS) may function
in fundamentally different ways to produce apoptosis or necrosis;
whereas ROS may act as effectors in necrosis,
they may signal apoptosis, via redox-sensitive cellular factors*

D. E. Bredesen, Keeping neurons alive: the molecular control
of apoptosis (Part II), *The Neuroscientist*, 2(4): 211-216, 1996.

VALENȚELE MORȚII. MECANISME DE REGLARE NECESARE

Dialectica și dualitatea viață-moarte

Embriogeneza, histogeneza și organogeneza, creșterea și dezvoltarea sunt procese care necesită pentru desfășurarea lor numeroase diviziuni celulare. Acestea, de altfel, sunt prezente și la maturitate și în mai mică măsură, și la bătrânețe.

Dar, în paralel cu diviziunea celulară (mitoza), se desfășoară și moartea celulară programată (apoptoza), condiție fundamentală creșterii embrionare, proceselor de diferențiere și dezvoltare, în primele faze ale ontogenezei, și apoi menținerii homeostaziei cantitative celulare, în ultimele etape ontogenetice.

Astfel, în evoluția filo- și ontogenetică, procesele cantitative de multiplicare (mitoza) și de scădere celulară (apoptoza), care sunt procese normale, fiziologice, se desfășoară în paralel, adică acolo unde există viață, există și moarte.

Codificarea vieții

În general, chiar și pentru oamenii de știință este dificil de crezut că totul este codificat și deci în mare parte predestinat. Sunt totuși și unii savanți pentru care ordinea lucrurilor și fenomenelor este o certitudine și care nu sunt de acord cu hazardul. Astfel **Albert Einstein** (1879-1955, Premiul Nobel pentru Fizică, 1921) care nu a acceptat niciodată că Universul ar fi fost creat la întâmplare, deseori remarcă și replica: *Dumnezeu nu joacă zaruri*.

În acest context, este interesant de asociat și analizat pe scurt *două exemple de codificare*, două fenomene codificate și programate: *viața și moartea*.

Viața, un proces extrem de complex și parțial neelucidat, este codificată și se desfășoară după un tipar specific. Acesta este reprezentat de:

- *Acizii Nucleici, structuri înalt cifrate și*
- *Codul Genetic*, cod universal, *procesele de transmitere* codificată a informației, aceleași de la virus până la ființa umană, care cifrează înregistrarea, conservarea și transmiterea informației ereditare, și asigură astfel apariția, creșterea și dezvoltarea, maturitatea și îmbătrânirea ființei umane, deci pe scurt ontogeneza.

Acizii nucleici, acidul dezoxiribonucleic - ADN (deoxyribonucleic acid - DNA), suportul material al informației genetice a organismelor vii, și **acizii ribonucleici - ARN** (ribonucleic acids - RNAs) sunt structuri înalt codificate.

Elucidarea și decriptarea structurii lor moleculare în 1951-1953 a constituit un moment de referință și de dezvoltare explozivă ulterioară a biologiei moleculare și celulare.

În principal, ea a fost realizată de trei cercetători:

- **Francis Harry Compton Crick** (1916-2004), de la MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (Anglia),
- **James Dewey Watson** (n. 1928), de la Harvard University, Cambridge, MA (USA) și
- **Maurice Hugh Frederick Wilkins** (1916-2004), de la London University, London (Anglia),

Importanța acestui eveniment crucial în înțelegerea lumii vii a fost confirmată prin acordarea celor trei oameni de știință menționați a Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1962,

pentru descoperirile lor privind structura moleculară a acizilor nucleici și a semnificației sale în transferul informației în materia vie (for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material).

Codul genetic și transmiterea informației ereditare stabilesc legi generale și reguli unitare în lumea vie. În acest fel este posibilă imensa varietate și bio-

diversitate a regnului vegetal și a celui animal, de la virusuri și procariote la eucariote din lumea vegetală și cea animală (în total 1.458.000 specii descrise și între 5,5 și 20 milioane de specii probabile). **George Gamow** (1904-1968), ilustru fizician și astrofizician, născut la Odesa., ulterior stabilit în USA, ca Visiting Professor la University of California, Berkeley, CA, în 1954, a postulat, teoretizat și descoperit această legitate universală, fiind interesat de fenomenele biologice, stocarea informației și transferul ei în celulele vii.

Codul genetic (ulterior confirmat experimental) reprezintă în fapt regulile după care secvențele bazelor nucleice azotate ale ADN-ului sunt traduse (translated) în secvențele de aminoacizi ale proteinelor. Acest proces poate fi explicat prin dogma centrală a lui **F. H. Crick** (1916-2004), prezentată pentru prima dată în 1958, care implică etapele de *replicare*, *transcripție* (*transcriere*) și *translație* (*traducere*). Ea stipulează faptul că informația conținută în structura lanțului polipeptidic este direcționată într-un singur sens (unilateral) prin transmiterea informației de la ADN, via ARN la polipeptid, și nu poate fi transmisă invers de la lanțul polipeptidic la acid nucleic sau de la un polipeptid la alt polipeptid (3).

În procesul de *transcripție* (*transcriere*) - schimbarea tipului de acid nucleic, de la ADN la ARN, adică sinteza de ARN printr-o ARN-polimerază, pornind de la o matrice de ADN, și

în procesul de *translație* (*traducere*) - conversia ARN în polipeptide, proces realizat la nivelul ribozomilor prin care informația din ARN mesager este utilizată pentru precizarea secvenței de aminoacizi în lanțul polipeptidic, adică operația de sinteză a unui polipeptid prin decodarea mesajului purtat de ARN mesager,

intervin trei tipuri de ARN:

- ARN mesager (messenger RNA - mRNA);
- ARN de transfer (transfer RNA - tRNA); și
- ARN ribozomal (ribosomal RNA - rRNA), (3).

Confirmarea experimentală a desfășurării procesului de codificare, a funcționării codului genetic a determinat decernarea Premiilor Nobel pentru Fiziologie sau Medicină altor două grupe de câte trei cercetători:

- în 1965, lui **François Jacob** (n. 1920), **André Lwoff** (1902-1994) și **Jacques Monod** (1910-1976), toți trei de la Institutul Pasteur, Paris, Franța, *pentru descoperirile lor privind controlul genetic al sintezei enzimelor și a virusurilor (for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis)*; și
- în 1968, lui **Robert W. Holley** (1922-1993, de la Cornell University, Ithaca, NY), **Har Gobind Khorana** (n. 1922, de la Wisconsin University, Madison, WI) și **Marshall W. Nirenberg** (n. 1927, de la National Institute of Health, Bethesda, MD), toți trei din USA, *pentru interpretarea codului genetic și a*

funcției sale în sinteza proteinelor (for their interpretation of the genetic code and its function in protein synthesis).

Codificarea morții

Și moartea, ca de altfel și viața, este programată, codificată, încifrată.

Moartea celulară programată (apoptoza, moartea obligatorie, care este programată genetic) este un proces biologic absolut necesar menținerii vieții și echilibrului biologic (6).

Însemnătatea studiilor în domeniu a fost recunoscută de Institutul Karolinska din Stockholm, SE și de Comitetul Nobel. În anul 2002, ei au acordat Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină la alți trei oameni de știință:

- **Sydney Brenner** (Anglia) de la Institute of Molecular Sciences, Berkeley, CA;
 - **H. Robert Horvitz** (USA) de la Massachusetts Institute of Technology - MIT, Cambridge, MA; și
 - **John E. Sulston** (Anglia) de la Wellcome-Sanger Institute, Cambridge, UK,
- pentru descoperirile lor privind reglarea genetică a dezvoltării organelor și a morții celulare programate (for their discoveries concerning genetic regulation of organ development and programmed cell death).*

Deci peste 40 ani de la premiarea decodificării vieții (1962), descoperită în 1951-1953, a fost elogiată decriptarea morții celulare programate (apoptozei), termen introdus în 1972 de J. F. R. Kerr și colaboratorii (8).

Studiind *Caenorhabditis elegans*, un nematod (vierme) hermafrodit, parazit cu lungimea de un milimetru, au făcut din acest organism un model pentru înțelegerea procesului de moarte celulară programată, prin descoperirea genelor care comandă apoptoza (ced-3 și ced-4 gene proapoptotice; și ced-9 genă antiapoptotică), ced = cell death defective (13, 14). Acest nematod are un număr fix de 1090 celule somatice care se formează în cursul dezvoltării sale. Dintre acestea, în cadrul aceluiași proces de dezvoltare, un număr exact de 131 celule mor prin apoptoză, respectiv prin activarea unui număr de 14 gene. Cele 3 gene menționate controlează apoptoza. Alte 7 gene (ced-1, ced-2, ced-5, ced-6, ced-7, ced-8 și ced-10) controlează fagocitoza care urmează apoptozei, iar cea de a 14-a genă (nuc-1) controlează nucleaza ce hidrolizează ADN-ul.

H. Robert Horvitz a demonstrat existența unor gene similare și la oameni. În plus, ei au contribuții însemnate și la decodarea genomului uman.

Și totuși... codificarea (predestinarea, genotipul) sunt supuse influențelor exterioare, grupate în factori pozitivi (benefici) și factori negativi (defavorabili, nocivi), rezultând astfel fenotipul.

Descifrarea (decriptarea) codurilor aduce o utilă informație, care din păcate poate fi folosită pozitiv și/sau negativ. În acest context este trist că **opțiunea umană este ambivalentă** și dictată de cele mai multe ori de anumite interese, unde din nefericire dimensiunea morală nu există sau este slab reprezentată, ceea ce determină alegerea preferențială a spectrului de utilizare negativă.

Simultaneitatea

Pornind de la sentința lui **Albert Einstein** formulată în 1955: *Distincția între prezent, trecut și viitor este doar o iluzie, oricât ar fi de persistentă*, putem înțelege cu mai multă ușurință simultaneitatea unor procese opuse, antagonice.

Simultaneitatea viață-moarte.

Acest concept universal de la astrofizică la ființa umană și civilizația acesteia este caracteristic în primul rând lumii vii. Viața și moartea reprezintă practic cele două fețe, în *desfășurare simultană*. ale aceluiași fenomen - evoluția.

Diviziunea (mărirea numărului) de celule și moartea (scăderea numerică) celulară, ambele codificate, se desfășoară în același timp.

Simultaneitatea apoptoză-necroză.

Pentru a asigura reînnoirea celulară și constanta numărului de celule, apoptoza se produce în organism pe tot parcursul ontogenezei.

În schimb, necroza este un fenomen determinat aleatoriu și numai în anumite intervale de timp. Ea se declanșează și se desfășoară datorită agenților externi nocivi (traumatisme, factori fizici, chimici și biologici etc.) și/sau prin mecanisme interne (de ex. embolii sau tromboze).

În acest mod, când perioadele de necroză se suprapun peste cele de apoptoză, aceste două tipuri de moarte celulară se desfășoară simultan.

APOPTOZA (APPT)

Mitoză - apoptoză: indicator (raport) homeostatic necesar

Pentru definiție și caracteristici *Apoptoză* vezi și Capitolul 4, subcapitolul *Vulnerabilitatea biologică la nivel celular* și Capitolul 8, subcapitolul *LP neuronali și apoptoza*.

Apoptoza este deci sinuciderea (după un program codificat prestabilit) a unei celule dintr-un organism pluricelular. Este o moarte celulară normală, codificată, programată și izolată, caracteristică lumii vii. Ea se întâlnește atât în regnul vegetal (la plante), cât și în cel animal (la metazoare, animale multicelulare), (4, 10, 12).

Funcția ei fundamentală este cea de menținere a homeostaziei numerice celulare a organelor, sistemelor și aparatelor organismului și în final a individului. Astfel, pentru controlul permanent al numărului de celule, proliferarea celulară se desfășoară concomitent cu moartea celulară, numărul de celule per organ / organism rămânând constant:

- la copii între 8 și 14 ani, între 20-30 miliarde de celule apar și mor într-o singură zi;
- la adult, 50-70 miliarde de celule apar pe zi și tot atâtea sunt distruse;
- într-un an, masa de celule rezultată din diviziune și cea care ulterior dispare este aproximativ egală cu greutatea corpului unui individ.

Perturbarea echilibrului (homeostaziei) raportului producere / distrugere

celulară determină patologia în două direcții:

- când viteza de diviziune este mai mare decât cea de distrugere, se dezvoltă tumorile, apare boala canceroasă;
- boli asociate (corelate) cu inhibiția apoptozei (11):
 - cancere
 - * limfoame foliculare
 - * cancere induse de mutații p53
 - * neoplasme (mamar, ovarian, de prostată) determinate de hormoni
 - boli autoimune
 - * lupus eritematos sistemic - LES
 - * glomerulonefrita imună
 - infecții virale cu
 - * virusuri herpetice (virusuri ADN)
 - * pox virusuri (virusuri ADN)
 - * adenovirusuri (virusuri ADN)
- când viteza de producere este mai mică decât cea de moarte, sunt prezente perturbările determinate de pierderea celulară și se manifestă bolile degenerative;
- stări patologice asociate (corelate) cu mărirea ratei apoptozei (11):
 - boli degenerative
 - * boala Alzheimer
 - * boala Parkinson
 - * scleroza laterală amiotrofică - SLA
 - anemie aplastică
 - leziuni ischemice
 - * infarct miocardic
 - * alterări legate de reperfuzie
 - toxicitatea hepatică a etanolului
 - SIDA, infecție cu HIV (virus ARN)

În concluzie, echilibrul mitoză-apoptoză este inerent normalității, stării de sănătate, programul său conservându-se pe parcursul întregii evoluții multicelulare, iar perturbarea lui este patologică în ambele direcții.

Funcții ale apoptozei

Rolul și funcțiile apoptozei sunt:

- extrem de importante (esențiale, hotărâtoare),
- diversificate (în funcție de direcționarea lor fiziologică sau patologică) și
- modulate (determinate de intensitatea agentului patogen).

Apoptoza (APPT) este prezentă (4, 5, 9):

- în procese fiziologice determinante, pe tot parcursul ontogenetic; și
- în cursul proceselor patologice;
- ceea ce îi conferă importante perspective terapeutice.

Apoptoza în cursul proceselor fiziologice.

APPT este prezentă în cursul proceselor fiziologice majore, în toate etapele ontogenetice:

- creștere și dezvoltare (embrionară și fetală):
 - eliminarea organelor și țesuturilor tranzitorii; de ex. înlăturarea vertigiilor filogenetice (pronefros și mezonefros) la vertebratele superioare;
 - remodelarea tisulară, unde proliferarea celulară selectivă se combină cu apoptoza selectivă, pentru a da forma finală organelor pluricelulare și organismului; de ex. incompleta diferențiere în două degete (sindactilie) se datorează lipsei APPT;
- menținerea homeostaziei (constanței) numerice celulare, a turn-overului celular - vezi subcapitolul anterior;
- hematopoieza și răspunsul imunitar;
- eliminarea celulelor alterate care nu mai pot fi reparate prin mecanisme molecular-subcelulare (celule infectate cu virusuri, celule ale sistemului imunitar, celule cu alterări ale ADN-ului etc.):
 - celulele agresionate de factori interni (de ex. mutații) și/sau factori externi puternic perturbatori (fizici, chimici, biologici) suferă procese de necroză, răul extern distrugând membrana plasmatică sau suportul biochimic ce stă la baza ei;
 - când factorii agresionați sunt de mai mică intensitate, celulele au tentative de reparare a ADN-ului:
 - * când tentativele sunt nereușite se inițiază procesul de apoptoză;
 - * când tentativele sunt reușite se reia ciclul celular normal;
- senescentă.

Apoptoza în cursul proceselor patologice.

Apoptoza este prezentă și în cursul proceselor patologice:

- răspuns inflamator;
- infecții (virale, bacteriene, fungice), infestări paraziți;
- boli degenerative;
- patologie vasculară (ischemie, hipoxie, hipoxidoză);
- proliferare tumorală;
- practic în toată patologia umană (individualizată pe aparate, sisteme, organe și țesuturi).

Perspective terapeutice ale apoptozei.

Câteva exemple:

- inducerea APPT în celule canceroase reprezintă unul din principalele mecanisme de acțiune a medicamentelor citostatice;
- familia genelor / proteinelor Bcl-2 (identificată pentru prima dată în limfoamele cu celule B - B cell lymphoma) are rol major în reglarea procesului apoptotic și cuprinde:

- factori (f.) care promovează apoptoza (f. pro-apoptotici): Bax, Bad, Bak, Bik, Bcl-X_S etc;
- factori (f.) care inhibă apoptoza (f. anti-apoptotici): Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1 etc.;
- supraexpresia Bcl-2 apare și în cancerule de origine non-hematologică;
- supraexprimarea membrilor anti-apoptoză ai acestei familii conferă rezistență la citostatice și la radioterapia anti-tumorală;
- esențial pentru decizia morții programate a celulei este raportul de exprimare Bax/Bcl-2, raport între o componentă pro- și una anti-apoptotică. Pe această axiomă se bazează și se dezvoltă actualele strategii terapeutice anti-Bcl-2 :
 - terapia cu oligonucleotide antisens;
 - proteine de tip BH3-only;
 - molecule ce interferează expresia Bcl-2/Bcl-X_L;
- tetrocarina A (TC-A), un antibiotic izolat din actinomycetae, poate sensibiliza celule HeLa (*Henrieta Lacks*, pacienta cu carcinom de col uterin, de unde aceste celule au fost izolate în 1951) cu supraexpresie Bcl-2, la semnale tanatogene și medicamente citostatice inductoare ale apoptozei.

Apoptoză și necroză

John Foxton Ross Kerr a fost cercetătorul care în 1965 prin studii de microscopie electronică a inițiat diferențierea dintre moartea celulară programată (apoptoza) și moarte celulară accidentală, traumatică (necroza), (7). În plus, în 1972, tot J. F. R. Kerr, împreună cu colaboratorii săi, au fost aceia care au introdus termenul de apoptoză (8).

Apoptoza și necroza sunt:

- inițiate (determinate) de factori (agenți) total diferiți;
- dar același agent inductor (în funcție de intensitate și/sau calea de acțiune) poate cauza fie apoptoza, fie necroza(1, 2);
- două concepte (procese) fundamentale deosebite ca desfășurare și urmări;
- dar cu același efect final: moartea (distrugerea) celulei.

Există în principal 3 (trei) mecanisme de inițiere și desfășurare a apoptozei.

Două dintre ele se realizează prin activarea caspazelor - *caspases* (*Cysteine - containing ASpartate-specific proteASES*), care determină cascada caspazelor:

- calea intrinsecă (calea mitocondrială), în care apoptoza este declanșată prin semnale interne (*intrinsic inducers*);
- calea extrinsecă (calea prin receptori de moarte/tanatogeni - *death receptor pathway*), în care APPT este activată prin semnale externe (*extrinsic inducers*).

Caspazele [EC 3.4.22], cistein-endopeptidaze specifice, sunt o familie de proteaze (proteinaze), care au un rol esențial în apoptoză și inflamație. Până acum, la ființa umană au fost identificate 11 (unsprezece) caspaze. Caspazele apoptotice sunt grupate în 2 tipuri:

- caspaze de inițiere (apicale) - CASP 2, CASP 8, CASP 9, CASP 10, care scindează formele inactive (pro-caspaze) în cele active - caspaze efectoare, de execuție; și
- caspaze efectoare (de execuție) - CASP 3, CASP 6, CASP 7, care scindează alte proteine din celulă, îndeosebi cele care stabilizează citoscheletul.

Cel de al treilea mecanism de desfășurare a apoptozei este specific neuronului, care utilizează altă cale de autodistrugere, fără implicarea caspazelor. Este calea Factorului de Inducere a Apoptozei - *Apoptosis-Inducing Factor* - *AIF*, o proteină care este localizată în mod normal în spațiul intermembranar mitocondrial (dintre cele 2 foițe - externă și internă - ale mitocondrii).

Când neuronul primește un semnal care îi spune că este timpul să moară, AIF:

- este eliberat de mitocondrie (asemeni citocromului c din calea intrinsecă);
- migrează în interiorul nucleului;
- se leagă la ADN, proces prin carre
- se declanșează distrugerea ADN-ului și moartea celulară.

Tabelul 1. Diferențe între Apoptoză și Necroză:
generale, biochimice și morfologice
la nivel celular, subcelular și molecular
(sinteză originală)

Agenți inductori și proces - caracteristici -	APOPTOZĂ	NECROZĂ
1. Agenții inductori	Fiziologici	Patologici
2. În funcție de intensitate și mecanism, același agent poate fi pro-apoptotic și/sau pro-necrotic (și/dar nu invers)	Intensitate ușoară și ușoară spre medie	Intensitate medie și/sau severă
	Rol de semnalizatori și/sau modulatori	Rol de efectori
3. Evitarea procesului	Imposibilă	Posibilă
4. Caracterizarea procesului	Proces fiziologic	Proces patologic
5. Controlul genetic	Prezent	Absent
6. Abordare celulară	din exterior (cale extrinsecă) din interior (cale intrinsecă)	numai din exterior (cale extrinsecă)
7. Afectare (moarte)	Limitată (o singură celulă)	Extinsă (grup celular și/sau sector tisular)

Deosebiri biochimice	APOPTOZĂ	NECROZĂ
1. Etape (faze) proces	- faza de inițiere - faza de decizie - faza de execuție - faza de eliminare	- digestie enzimatică lizozomală - denaturare proteică
2. Evenimente biochimice citoplasmatiche specifice apoptozei	- creștere raport APPT promotor/inhibitor în familia Bcl-2	—
	- modificări mitocondriale: • scădere potențial transmembranos • eliberare citocrom c • formare de ROS	—
	- cascada caspazelor • caspazele de inițiere activează caspazele efectoare (de execuție) • caspazele efectoare hidrolizează proteine celulare, citoscheletul	—
3. Evenimente biochimice citoplasmatiche specifice necrozei	—	- eliberare hidrolaze lizozomale, care induc • autoliză, și • heteroliză
4. Evenimente biochimice nucleare specifice apoptozei	- o caspază hidrolizează o proteină legată la o endonuclează și astfel o activează	—
	- endonucleaza pătrunde în nucleu și realizează clivarea (fragmentarea) internucleozomală a ADN-ului în fragmente fixe de 180 bp (base pairs)	- fragmentare aleatorie a ADN-ului

Diferențe morfologice	APOPTOZĂ	NECROZĂ
1. Inițierea modificărilor morfologice	Prin activarea caspazelor - <i>caspases</i> (<i>Cysteine-containing ASpartate-specific proteASES</i>), cisteine-endo-peptidaze specifice, o familie de proteaze (proteinaze) [EC 3.4.22]	Prin afectarea membranei plasmatice și apoi a membranelor lizozomale, ce determină eliberarea enzimelor din lizozomi cu digestie enzimatică consecutivă
2. Modificări ale nucleului	Compactare cromatină și fragmentare nucleu Cariorexis (Gr. <i>karyon</i> = sâmbure, nucleu; <i>rhexis</i> = ruptură, fractură) dezintegrare a nucleului celular, în fragmente bazofile-markerul citologic cel mai important pentru apoptoză	Disoluția, dispariția cromatinei și a nucleului Carioliză (Gr. <i>karyon</i> = sâmbure, nucleu; <i>lyxis</i> = distrugere, de la <i>lyein</i> = a distruge) disoluția, distrugerea cromatinei din nucleul celulei
3. Modificări organite citoplasmatic	Umflare (balonizare) în stadii tardive	Umflare (balonizare) în stadii incipiente
4. Corpi apoptotici	Prezenți	Absenți
5. Volum celular	Scade	Crește
Consecințe	APOPTOZĂ	NECROZĂ
1. Afectare celulă	Ratatinarea celulei și fragmentare în corpi apoptotici (apoptozici)	Umflarea celulei și apoi dezintegrare
2. Fagocitarea de către macrofage sau celulele învecinate	Prezentă	Absentă
3. Dispariție celulă	Moartea celulei cu dispariția (eliminarea) ei completă	Morți celulare cu reziduuri și depozitare proteine denaturate/coagulate
4. Procese inflamatorii	Absente	Prezente
5. Distrugere tisulară cu formare de debriuri celulare și cicatrice	Absente	Prezente

Tipuri de moarte celulară programată și accidentală

Apoptoza (APPT) reprezintă *tipul I de moarte celulară programată* (programmed cell death - PCD), *tipul II de moarte celulară programată* fiind cel **autofagic, citoplasmic** (caracterizat prin formarea de vacuole mari care digeră organele subcelulare într-o secvență specifică, înainte ca nucleul să fie distrus), (15).

S-au mai descris și alte căi alternative ale morții celulare programate, tot la fel de eficiente ca apoptoza, purtând diverse denumiri:

- *moarte celulară programată ne-apoptotică;*
- *sau moarte celulară programată independentă de caspaze;*
- *sau moarte celulară programată asemănătoare necrozei.*

Fenoptoza - phenoptosis (Gr. *phainein* = a apărea, a arăta, *ptosis* = cădere) reprezintă fenomenul de *moarte programată a unui organism*; biologia acestuia include caracteristici care în anumite circumstanțe cauzează degenerare rapidă și moarte. Astfel, unul din mecanismele fenoptozei este dat de prăbușirea reglării și inhibării glucocorticoizilor, care determină excesul masiv într-un timp extrem de scurt al acestora în organism, cu efecte dezastruoase, incompatibile cu viața.

Necroza (necrosis), moartea accidentală (neprogramată) a celulelor și țesuturilor este o moarte patologică. Spre deosebire de apoptoză care este o moarte singulară (a unei celule), necroza semnifică oprirea patologică și definitivă a proceselor vitale dintr-un grup celular, un sector tisular sau a unei părți dintr-un organ, cu distrugerea consecutivă. Ea se însoțește de *necrocitoză (necrocytosis)* - moartea și descompunerea (dezintegrarea) celulelor. Eliberarea conținutului intracelular, după alterarea membranei celulare este cauza inflamației ulterioare din necroză.

Modificările morfologice din necroză sunt cauzate de două procese, predominanta fiecăruia determinând cele două tipuri importante de necroză (*necroza de lichefiere* și respectiv *de coagulare*):

- *digestia enzimatică* a celulei, prin enzimele lizozomale proprii (procesul de *autoliză*) sau provenind din lizozomi leucocitelor migrate (procesul de *heteroliză*); și
- *denaturarea proteică*, atât a proteinelor structurale, cât și a celor funcționale - enzimele, prin alterarea structurii lor tridimensionale, fenomen ce favorizează tendința la calcificare a țesuturilor.

S-au individualizat în principal 8 (opt) tipuri morfologice de necroză - necrosis (n):

- *n. de lichefiere (liquefaction n., liquefactive n., colliquative n.)*, apare atunci când digestia enzimatică predomină, materialul necrotic devenind moale și lichefiat; ea se poate însoți și de formarea puroiului, de ex. în pneumonie; în mod neașteptat, ischemia cerebrală (prin obstrucție acută, embolie sau tromboză) determină mai degrabă n. de lichefiere, decât n. de coagulare;

- *n. de coagulare* (*coagulation n., coagulative n., avascular n., ischemic n.*), se produce când denaturarea proteinelor predomină; țesutul devine uscat (deshidratat), o masă eozinofilică, conținând rămășițe de celule anucleate; ea este tipică pentru ischemia prin infarct (infarctul de miocard și infarctul splenic); obstrucția vasculară tombo-embolică este cauza, iar agresiune hipoxică determină denaturarea proteică;
- *n. caseoasă* (*caseous n., caseation n., cheesy n.*) este o formă specifică a necrozei de coagulare, în care țesutul necrozat devine moale și uscat, o masă sfărâmicioasă asemănătoare brânzei (Lat. *caseus* = brânză); este specifică infecției tuberculoase (cu *Mycobacterium tuberculosis*);
- *n. gomoasă* (*gummatous n., syphilitic n.*), caracteristică stadiului al treilea (sifilis terțiar) din infecția sifilitică (cu spirocheta *Treponema pallidum*);
- *n. gangrenoasă* (*gangrenous n.*), moarte celulară cauzată de combinarea ischemiei și a unei infecții bacteriene suprapuse, alăturând trăsăturile *n. de lichefiere* cu cea de coagulare; de ex. *necroza gangrenoasă pulpară* (gangrena pulpară), care reprezintă stadiul avansat al unei pulpite netratate;
- *n. hemoragică* (*haemorrhagic n.*), prin mai multe mecanisme:
 - datorită blocajului întoarcerii venoase dintr-un organ (de ex. în torsiunea testiculară);
 - în pancreas, datorită autolizei țesutului pancreatic cauzată de eliberarea enzimelor pancreatice în țesut, rezultând o hemoragie în parenchim și în țesuturile înconjurătoare (*pancreatită acută hemoragică, pancreatită acută necrozantă, necroză acută pancreatică*);
- *n. grăsoasă* (*fat n., fatty n., enzymatic fat n., steatonecrosis*), rezultă din acțiunea lipazelor asupra țesutului gras, grăsimile neutre din celulele țesutului adipos fiind scindate în acizi grași și glicerol, cu producere de arii albe calcaroase, unde acizii grași eliberați reacționează cu ioni de calciu, magneziu și sodiu formând săpunuri (de ex. *necroza tisulară a sânelui, afectarea pancreasului și grăsimii peripancreatice în pancreatita acută*);
- *n. fibrinoidă* (*fibrinoid n.*) este cauzată de o alterare vasculară mediată imunologic; constă în depozitarea fibrinei și a altor proteine plasmatică în pereții vasculari; de ex. în arteriolele renale, datorită hipertensiunii maligne se produce *n. fibrinoidă* (*arteriolită, angeită necrozantă*), care deseori se însoțește de infiltrat inflamator în perete și tromboza lumenului vascular.

Există și alte tipuri de necroză, diferențiate în funcție de:

- agentul cauzal: de ex. *n. mercurică* (*mercurial n.*), *n. fosforică* (*phosphorus n.*), *n. provocată de radium* (*radium n.*) etc.;
- țesutul și/sau organul unde se produce: de ex.:
 - hipofiză - *n. hipofizară postpartum* (*postpartum pituitary n.*);
 - ficat - *n. hepatică masivă* (*massive hepatic n.*), *n. hepatică subacută* (*subacute hepatic n., submassive hepatic n.*), *necroză hepatică prin*

dietă (dietary hepatic n., hepatosis dietetica), n. focală (focal n.), n. periferică (peripheral n.), n. parțială (piecemeal n.);

- rinichi - *n. tubulară acută (acute tubular n.), n. renală corticală (renal cortical n.), n. papilei renale (n. of renal papillae, renal papillary n.).*

*

În concluzie, apoptoza și necroza sunt cele două modalități principale ale morții celulare. Deși finalul este același - moarte și dispariție -, cauzele, mecanismele de producere (desfășurare) și urmările celor două tipuri de moarte celulară sunt profund diferite.

Apoptoza constituie un fenomen necesar (indispensabil) în evoluția și desfășurarea vieții, fiind programată genetic, cu mecanisme eșalonate și extrem de precise. Necroza survine accidental, este neprevăzută, iar urmarile sunt negative.

Modularea și controlarea terapeutică a acestor două procese deschid noi perspective în sanogeneză (inclusiv în medicina anti-îmbătrânire și științele longevității) și în patogeneză (boli proliferative și degenerative). În cadrul dialecticii viață - moarte, valențele morții celulare (apoptoza și necroza) pot căpăta astfel implicații terapeutice.

Bibliografie selectivă

1. Bredesen, D. E., Keeping neurons alive: the molecular control of apoptosis (Part I), *The Neuroscientist*, 2(3): 181-190, 1996.
2. Bredesen, D. E., Keeping neurons alive: the molecular control of apoptosis (Part II), *The Neuroscientist*, 2(4): 211-216, 1996.
3. Campbell, P. N., Smith, A. D., Peters, T. J., *Biochemistry Illustrated. Biochemistry and Molecular Biology in the Post-genomic Era*, 5th ed., Elsevier - Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 2005.
4. Dănăilă, L., Alecu, M., Coman, G., *Apoptoza. Moartea celulară programată*, Ed. Academiei Române, București, 1999.
5. Diederich, M. (ed.), *Apoptosis. From Signaling Pathways to Therapeutic Tools*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1010, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2003.
6. Horvitz, H. R., Worms, life, and death: Nobel lecture, December 8, 2002, pp. 320-351. In: T. Frangsmyr (ed.), *Les Prix Nobel: The Nobel Prizes 2002*, Ed. Norstedts Tryckeri AB, Stockholm, SE, 2003.
7. Kerr, J. F. R., A histochemical study of hypertrophy and ischemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes, *J. Path. Bact.*, 90: 419-435, 1965.
8. Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., Currie, A. R., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br. J. Cancer*, 26: 239-257, 1972.

9. Lee, H. K., DiMauro, S., Tanaka, M., Wei, Y.-H. (eds.), *Mitochondrial Pathogenesis. From Genes and Apoptosis to Aging and Disease*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1011, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
10. Moldoveanu, E., Popescu, L. M., *Apoptoza. Mecanisme moleculare*, ed. 2, Ed. Universitară „Carol Davila”, București, 1999.
11. Thompson, B. C., Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease, *Science*, 267: 1456-1462, 1995.
12. Țațu, C. A., Apoptoza, o abordare moleculară, pp. 113-122. In: Z. Simon, F. Schneider (eds.), *Aspecte actuale de biologie și fiziologie moleculară*, Ed. Viața Medicală Românească, București, 1998.
13. Yuan, J., Shaham, S., Ledoux, S., Ellis, H. M., Horvitz, H. R., The C. elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme, *Cell*, 75: 641-652, 1993.
14. Yuan, J., Horvitz, H. R., A first insight into the molecular mechanisms of apoptosis, *Cell*, S116: S53-S56, 2004.
15. Zakeri, Z., Lockshin, R. A., Martinez, A. C. (eds.), *Mechanisms of Cell Death II. The 3rd Annual Conference of the International Cell Death Society*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 926, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2000.

Capitolul 10. TERAPII DE ACTIVARE CEREBRALĂ ANTI-STRES ȘI ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE

(About nervous structure, neuron) use it or lose it

D. F. Swaab, Brain aging and Alzheimer's disease,
wear and tear versus use it or lose it,
Neurobiology of Aging, 12: 317-324, 1991

**STRES (disstres, psihic, cronic, oxidativ) ↔ UZURĂ (decelerată / accelerată)
↔ ÎMBĂTRÂNIRE (normală / patologică)**

Radicalii liberi ai oxigenului sunt implicați direct în fiziologia organismului: procesele de oxidoreducere, labilizarea unor structuri chimice în scopul metabolizării lor, biosinteza prostaglandinelor și leucotrienelor, procesele de fagocitoză, imunitare, hematologice, vasculare etc.

În același timp, numeroasele specii reactive ale oxigenului (clasificarea lor este prezentată în Capitolul 5) stau la baza **stresului oxidativ**, deoarece stresul (disstresul - ca agresiune) - indiferent de natură (psihic / biologic), de formă (nespecific / specific) și manifestare (acut / cronic) provoacă și parcurge în organism veriga metabolică comună a stresului oxidativ. Fiind foarte reactivi, radicalii liberi reacționează cu moleculele organice, macromoleculele și membranele, perturbând homeostazia intracelulară (2).

În final sunt deteriorate structurile subcelulare (mitocondriile - compartimentul energetic aerob și reticulul endoplasmic - sectorul de biosinteză din celule), iar produșii lor de descompunere (litică de către lizozomi - compartimentul de reciclare și epurare subcelulară) intră în structura pigmentilor lipofuscinici - denumiți în relația **cauză→efect** și pigmentii de uzură (*wear and tear pigments*) sau pigmentii de îmbătrânire (*age pigments*).

Astfel, efectul cumulativ în timp al stresului oxidativ, tradus prin acumularea progresivă a dezechilibrului tisular: **exces pro-oxidanți / deficit anti-oxidanți** reprezintă unul din procesele fundamentale în cauzalitatea - determinismul uzurii biologice și în final a **îmbătrânirii** organelor și organismului la mamifere, primate și om (vezi și Capitolul 5).

Expresia patologică a dezechilibrului metabolic: exces pro-oxidanți / deficit anti-oxidanți este sugestiv redată în primele 2 tabele:

- Tabelul 1 relevă patologia nervoasă produsă prin exces de pro-oxidanți (exces de radicali liberi ai oxigenului), iar
- Tabelul 2 prezintă patologia organismului provocată prin deficit de anti-oxidanți (deficit de superoxid dismutază - SOD).

Din compararea celor 2 tabele rezultă o altă constatare și anume că ambele mecanisme etio-patogene sunt prezente în bolile menționate.

De asemenea, prezența simultană a ambelor dismetabolii: exces de pro-oxidanți $\oplus$ deficit anti-oxidanți are efect de amplificare, multiplicare, accelerare și agravare etio-patogenică a stresului oxidativ.

Tabel 1. Patologia nervoasă în care se manifestă agresionarea prin radicalii liberi ai oxigenului (1, 48)

-
1. Hiperoxia (oxigen hiperbaric)
Intoxicații cu metale toxice (aluminiu, cadmiu, mangan, plumb)
Neurotoxine
 2. Traumatisme cranio-cerebrale
 3. Sindroamele ataxice
 4. Bolile demielinizante
Encefalita alergică
 5. Ischemia cerebrală
Patologia cerebrovasculară
 6. Boala Parkinson
Boala Alzheimer
-

Tabel 2. Patologia în care activitatea SOD din sânge este scăzută (1, 48)

-
1. Îmbătrânire (avansată)
Sindromul Down (îmbătrânire cerebrală precocă și accelerată)
 2. Bolile cerebro-vasculare
Boala Parkinson
Boala Alzheimer
Cataracta
 3. Artrita reumatismală
Osteoartritele
 4. Cistita cronică
Enterita de iradiere
 5. Diabetul
 6. Displazia bronho-pulmonară
Cancerul
Leucemiile
 7. Lupusul erimatos sistemic
 8. Tratamente citostatice
-

Capitolul prezent descrie în prima parte (2 subcapitole) stresul - analizat etio-patogenic la nivel biologic general și particularizat la nivelul creierului, iar în a doua parte (3 subcapitole) protecția / terapia anti-stres - structurată în 3 direcții:

apărarea fiziologică, concepte bio-medicale și terapii de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire, care reprezintă fațete complementare ale aceleiași subiect.

Datorită acestui fapt, în cursul evoluției, sistemele biologice și-au dezvoltat și perfecționat (în „replică terapeutică”) multiple, complexe și eficiente mecanisme de apărare, tampon, protecție și neutralizare a stresului oxidativ. Mecanismele constituie în fapt sisteme naturale, fiziologice de apărare:

- ℵ anti-stres, anti-uzură și anti-senescentă,
- ℥ care acționează homeostaziant, alostaziant, anti-entropic și redundant,
- ℞ prin creșterea stabilității, rezistenței, vitalității, longevității și adaptării organismului.

Pentru sanogeneză și longevitate este esențial ca această replică terapeutică (reducerea pro-oxidanților / creșterea anti-oxidanților) să se regăsească și în alimentația zilnică și în tratamentele medicale biologice (ortomoleculare): profilactice, curative și de recuperare.

Creierul și stresul oxidativ

Prin individualitatea sa metabolică, funcțională și morfologică, **creierul** se diferențiază profund de celelalte sisteme (organe). Principalul său sistem de apărare (organizat morfo-funcțional) îl constituie bariera hemato-encefalică (barrière hémato-encéphalique - BHE, blood-brain barrier - BBB). Ea protejează creierul de penetrarea a numeroase substanțe nocive din circulația sanguină. Bariera hemato-encefalică este depășită de substanțe lipofile, care odată ajunse în creier accelerează / decelerează stresul oxidativ și/sau modifică funcțiile nervoase și psihice:

- în registru patologic: ionii metalici și toxice (solvenți organici, etanol, stupefianți);
- în scop terapeutic: anestezice (intravenoase, intramusculare), psihotrope (neuroleptice, antidepresive, nootrope - Meclofenoxat) etc.

Creierul este vulnerabil la agresiunea radicalilor liberi și stresului oxidativ, deoarece conține o cantitate mare de acizi grași polinesaturați (substrat) în condițiile în care sistemele anti-oxidante sunt restrânse : superoxid dismutaza (SOD) și acidul ascorbic (vitamina C).

Expresia metabolică a stresului oxidativ este dată de „**leziunile oxidative**”, a căror evoluție conferă o amplificare în accentuarea uzurii macromoleculare, subcelulare și celulare:

- prin descompunerea lor generează molecule înalt (chimic) reactive - aldehide, cetone, acizi organici, alcooli etc., ce lezează / distrug alte molecule, macromolecule și microstructuri;
- prin polimerizare formează dolicoli;
- prin peroxidare, polimerizare și legături încrucișate provoacă acumularea progredientă a deșeurilor subcelulare: proteinele insolubile (în apă), lipofuscina (în condiții fiziologice), și ceroidul (în condiții patologice).

Datorită acțiunii pro-oxidante, ionii metalici accelerează reacțiile generatoare de radicali liberi (superoxid) cât și descompunerea peroxizilor lipidici, procese prin care ei contribuie la dezvoltarea ciclului redox și la propagarea radicalilor liberi: ionii de Al și Mn cu tropism pentru creier, în timp ce Cd și Pb au tropism pentru ficat. Dintre ionii metalici, fierul (Fe) are un rol central și multiplu în generarea și amplificarea evoluției radicalilor liberi și implicit în producerea stressului oxidativ:

- accelerează oxidarea neenzimatică a catecolaminelor (DOPA amina, noradrenalina și adrenalina) și a glutatoniului redus (GSH);
- facilitează descompunerea peroxizilor lipidici și creșterea concentrației acestora în plasmă;
- în stare ionică liberă, ionul feros în reacție cu peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) produce radicali liberi hidroxil.

Amplificarea stresului oxidativ cu consecințele sale fiziologice (uzură și îmbătrânire) și patologice (boli psihice și neurologice) se face prin mărirea dezechilibrării raportului descris anterior:

- prin exces de pro-oxidanți: ionii metalici - în special Fe și de asemenea Cu, Ni, Co, Cd, xantin oxidază și substanțe toxice exo / endogene; și
- prin deficit de anti-oxidanți (mult mai numeroși și diversificați): vitamina C, Vitamina E, β -caroten, seleniu, metionină etc.

Caracterizarea interrelațiilor: stres (oxidativ) $\leftrightarrow$ uzură (peroxidare, stres cronic) $\leftrightarrow$ senescență (acumulare stres oxidativ – pigmenți de uzură / îmbătrânire – lipofuscină) $\leftrightarrow$ leziuni celulare – patogenează (stres hipoxic / ischemic, stres acut, acumulare ceroid etc.) se poate face concludent prin transpunerea particularităților creierului în **homeostazia** raportului metabólico-biologic: **pro-oxidanți / anti-oxidanți** (40, 41).

Agresiunea provocată de pro-oxidanți are următoarele particularități:

- sistemul nervos fiind bogat în acizi grași polinesaturați (de tipul 22:6 și 20:4), constituie un substrat favorabil peroxidării;
- creierul concentrează fierul - un pro-oxidant în anumite regiuni: nucleii telencefalului, nucleul roșu și substanța neagră din mezencefal;
- gradientul de peroxidare este distribuit de la zonele cele mai afectate (scoarță cerebrală > cerebel > hipocamp) la cele mai puțin expuse (nucleii telencefalului, hipotalamus și trunchi cerebral).

Apărarea anti-oxidantă se caracterizează prin următoarele:

- creierul este destul de sărac în sisteme anti-oxidante (principala apărare anti-stres oxidativ fiind dată de bariera hemato-encefalică, SOD și vitamina C);

- gradientul spațial al concentrației de SOD variază în ordine descrescătoare de la hipotalamus la scoarța cerebrală;
- gradientul temporal (în procesul îmbătrânirii) se traduce prin scăderea SOD și GSH reductazei.

Îmbătrânirea creierului și acumularea în timp a agresiunilor prin stres oxidativ au ca model preclinic (organic-morfologic și cronic) acumularea **lipofuscinei** (*pigmentul de uzură - wear and tear, îmbătrânire și stress oxidativ - age pigment*).

Acumulările progresive de lipopigmenți sunt considerate: fie efectul îmbătrânirii celulare - pigmenții lipofuscinici, fie produsul subcelular terminal al condițiilor externe (de mediu) agresive și/sau factorilor interni (genetici) - **pigmenții ceroidici** (4, 9, 15, 16, 45, 47, 51).

Prin microscopie optică se evidențiază patru tipuri topografice ale distribuției intracelulare a pigmentului lipofuscinic în neuronii și gliile din diferite regiuni și zone cerebrale (18, 21, 36 - vezi și Capitolul 7 din cartea prezentă):

- ① împrăștiat la întâmplare în citoplasmă; acest model difuz și celulele cu slabă încărcare pigmentară sunt specifice creierelor tinere;
- ② agregări perinucleare cu aspect de semilună se întâlnesc atât la animalele și oamenii tineri, cât și la adulți;
- ③ depozite unipolare, care cresc progresiv atât în număr, cât și în suprafață odată cu înaintarea în vârstă;
- ④ conglomerate bipolare, specifice celulelor bătrâne; procentul de neuroni și glii cu mase pigmentare perinucleare, uni- și bipolare cresc dramatic la indivizii bătrâni și foarte bătrâni; astfel, din punct de vedere al fiziologiei celulare pe parcursul ontogenezei, acumulările de lipofuscină devin una din cele mai consistente modificări citologice, corelate direct cu procesele de senescență.

Structura internă a pigmenților lipofuscinici, evidențiată prin microscopie electronică (20, 25, 36, 51) este în general polimorfă și crește în complexitate și diversificate odată cu înaintarea în vârstă, de la structuri omogene și foarte simple, la configurații înalt eterogene și foarte complicate. Celulele conțin (din punct de vedere al structurii interne) 3 etape diferite ale evoluției și complexificării pigmenților lipofuscinici și lizozomilor:

- ① lizozomi primari (L_1) cu matrice omogenă, formă rotundă și mai mici în mărime;
- ② entități intermediare: lizozomi secundari (L_2) și lipofuscină în primele stadii (cele timpurii) de formare (LF_1) cu structură granulară omogenă în principal, formă ovală și mai mari ca mărime;
- ③ ultimele stadii (cele finale) ale maturării lipofuscinei: lizozomii terțiari, bătrâni, corpi reziduali sau tipurile târzii ale formatării lipofuscinei (LF_2), cu multe neomogenități (deseori vacuolizate), formă policiclică (lobulată) și mult mai mari ca suprafață de volum, cu influențe negative (funcționale și structurale) asupra celorlalte organe subcelulare.

Din punct de vedere funcțional se evidențiază două tipuri de pigmenți lipofuscinici (9, 21, 26, 36):

- ① tipurile timpurii și
- ② tipurile târzii, care sunt prezente și caracterizează viața intracelulară (geneza, evoluția, maturarea și îmbătrânirea) și comportamentul fiziologic și patologic al granulelor de lipofuscină.

Cele 2 tipuri, deși au același mecanism comun de formare prin autofagocitoză, diferă semnificativ în impactul lor asupra fiziologiei celulare și în proprietățile lor (fluorescență, compoziție și caracteristici biochimice, solubilitate, colorabilitate, activitate enzimatică, distribuție intracelulară, morfologie și structură internă), tipurile tardive coexistând cu modificări funcționale, structurale și patologice ale celorlate componente celulare (45, 47, 51).

Din punct de vedere al fiziologiei celulare, la indivizii în vârstă sunt prezente două fenomene:

- ① chiar în interiorul aceleași celule (la anumiți neuroni și nevroglii) se pot evidenția stadii lizozomale descrise anterior și evoluția cu maturarea și complexificarea pigmentului lipofuscinic de la stadiile timpurii la cele tardive;
- ② anumiți neuroni și nevroglii conțin tipurile timpurii ale pigmentului, iar alte celule pe cele tardive, fapt ce semnifică existența neuronilor și gliilor în diferite etape funcționale și în diferite stadii ale vieții și îmbătrânirii, prezenți în aceeași regiune a sistemului nervos central.

Pigmenții ceroidici se diferențiază substanțial de lipofuscină datorită următoarelor caracteristici generale (15, 16, 36):

- depozitele de ceroid nu pot fi considerate ca un fenomen general și obligatoriu; ele sunt rezultatul diverselor condiții patologice, singulare sau combinate, atât intrinseci (ale organismului) cât și extrinseci (ale mediului extern); astfel ceroidul poate fi considerat un marker tisular și/sau celular al unor boli genetice cu specific particular și/sau al stresului și factorilor de mediu agresiv (15);
- rapiditatea și omniprezența spațială și temporală în cadrul organismului (atunci când există factorul inductor) a formării și depozitării ceroidului reprezintă cea de-a doua trăsătură a lor; rata lor de acumulare, rapidă în comparație cu geneza gradată a lipofuscinei, este în funcție de caracteristicile (în special natură, durată și intensitate) ale agentului cauzal; omniprezența ține de apariția în timp cât și de distribuția tisulară și celulară; astfel pigmenții ceroidici pot fi găsiți în orice perioadă a ontogenezei, de la stadiile embrionare și fetale până la cele ale senescentei și ale perioadelor finale ale vieții; de asemenea prezența lor poate fi observată în toate tipurile de celule și țesuturi, deoarece ei sunt produși prin extrem de variate și multiple condiții experimentale, de mediu și patologice;
- formarea, proprietățile și cantitatea de ceroid depinde de caracteristicile factorului cauzal sau inductor; astfel, mecanismul producerii ceroidului este în principal heterofagocitoza, deoarece precursorii acestor pigmenți sunt de regulă străini de celulele unde ei sunt găsiți (16);

- impactul negativ al pigmentilor ceroidici asupra fiziologiei celulare și funcționalității organismului este evident; de asemenea, amploarea deteriorării este determinată de caracteristicile circumstanțelor inductive; în numeroase cazuri depozitele de ceroid sunt numai una din numeroasele alterări funcționale, metabolice și structurale;
- localizările multiple ale pigmentilor ceroidici sunt de asemenea în corelație cu specificul factorului inductor:
 - ◊ localizări intracelulare, în toate tipurile celulare, dar de preferință în fagocitele mononucleare;
 - ◊ localizări extracelulare, de exemplu în plăcile aterosclerotice arteriale și în trabeculele fibroase ale ficatului cirotic.

Apărarea fiziologică anti-stres oxidativ

Din funcționalitatea rețelilor (networks) de apărare anti-oxidativă a organismului reiese că sistemele anti-oxidante naturale sunt concentrate mai ales în etapele inițiale (pentru radicalii liberi superoxizi ai oxigenului) și în etapele finale (pentru radicalii liberi peroxizi ai moleculelor organice) și sunt mai puțin reprezentate - eficiente în apărarea contra radicalilor liberi hidroxil ai oxigenului (verigă metabolică mai vulnerabilă), (7).

Creșterea randamentului apărării anti-oxidante se realizează prin:

- utilizarea anti-oxidanților atât neenzimatici cât și a celor enzimatici pentru neutralizarea aceleiași specii de radical liber;
- localizarea sistemelor anti-oxidante în toate mediile: citoplasmă, membrane, lichide extracelulare, plasmă.

Caracterul multistadial al peroxidării lipidice permite controlul ei în cadrul unor condiții specifice prin care diferite stadii sunt restricționate de intervenția anti-oxidanților naturali sau terapeutici. De aceea, apărarea anti-oxidantă se realizează în trepte după sistemul cascadei (7, 27, 28, 39, 48):

- reacția de producere a radicalului liber superoxid anion prin activarea oxigenului poate fi prevenită în etapa I-a prin acceptori de electroni (vitamina E în formă quinonă - tocoferil quinonă și vitamina K₃), iar în etapa a II-a prin anti-oxidanți structurali (vitamina E și alții);
- transformarea radicalului liber superoxid anion în peroxid de hidrogen prin intervenția superoxid dismutazei, care depurează în acest mod metabolismul de radicalul superoxid, poate fi blocată prin intervenția acceptorilor de radicali liberi superoxid anion (aminoacizii cu sulf: metionina și cisteina);
- producerea radicalului liber hidroxil din metabolizarea apei oxigenate este limitată prin intervenția sistemelor enzimactice de catalaze și peroxidaze;
- radicalul liber hidroxil - deosebit de nociv cât și transformarea lui în radicali liberi peroxizi (organici) - care inițiază peroxidarea lipidică sunt neutralizați prin intervenția captatorilor (capcanelor, epuratorilor) de radicali liberi hidroxil (traps of hydroxyl free radical, scavengers): ascorbat, meclofenoxat și manitol;

- transformarea radicalilor liberi peroxizi (organici) în acizi (grași) organici este controlată prin intervenția unui set de captatori ai radicalilor liberi: acid ascorbic, α -tocoferol, ubiquinone, hormoni steroizi, adică de anti-oxidanți naturali;
- reconversia acizilor (grași) organici și a hidroperoxizilor în radicali liberi peroxizi (organici) este prevenită în faza I-a, prin acțiune directă, de sistemele enzimatice: fosfolipaze și GSH peroxidaza și restricționată în faza a II-a, prin acțiune indirectă, de chelatorii ionilor metalici: de ex: EDTA, EGTA etc., care inhibă transformarea ionilor metalici cu valență inferioară (de regulă bivalenți) în ioni cu valență superioară (de regulă trivalenți);
- reducerea - epurarea - eliminarea lipofuscinei și ceroidului prin medicație anti-stres oxidativ, scavengers, anti-oxidantă - monoterapie sau multiterapie (sinergică): meclofenoxat, metionină, seleniu, substanțe donatoare de grupări -SH, Antagonic-Stress® etc. (13, 19, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 37, 49, 52).

Expresia metabolică a rezistenței anti-stres și a longevității celulare este asigurată prin îndeplinirea următoarelor cerințe de către apărarea anti-oxidativă:

- lipsa deficitelor (carențelor), rezerva (redundanța) cât mai consistentă, regenerarea continuă a substratelor, suplețea (mobilitatea), viteza de protecție - de „detoxifiere” anti-oxidativă (1) - Tabelul 3 și
- cooperarea eficientă (simultană și succesivă) a antioxidanților primari, secundari și terțiari - Tabelul 4 (2).

Astfel, conectarea fiziologică a sistemelor anti-oxidante naturale cu principalele reacții metabolice exergonice: glicoliză (anaerobă) și șuntul pentozofosfat (aerob) asigură o regenerare (resursele endogene) continuă a substratelor (în formă redusă): NADPH și GSH.

Conectarea este direct legată de acțiunea enzimatică a GSH peroxidazei asupra peroxizilor lipidici. Reticulul endoplasmatic (anaerob) sintetizează acizi grași polinesaturați, iar în mitocondrii (compartimentul aerob al celulei) consecutiv furnizării cu mare randament prin oxidare a energiei metabolice (înmagazinată în legăturile macroergice) se formează prin peroxidare (stress oxidativ → peroxidativ) peroxizii lipidici și în final pigmenții (de uzură - îmbătrânire) lipofuscinici.

În schimb, enzimele superoxid dismutaza și catalaza funcționează neconectat și în medii mai puțin complexe, cu un caracter predominant anaerob: citoplasma și spațiul extracelular.

Tabel 3. Mecanisme biologice de apărare anti-oxidantă determinante în asigurarea rezistenței și longevității (1)

1. Mecanisme non enzimatic e
• ascorbat (vitamina C): hidrosolubil • urat: hidrosolubil, quencher pentru oxigenul singlet • bilirubină: legată de albumină acizi grași • ceruloplasmina: proteină plasmatică • β-caroten (provitamina A): liposolubil, quencher pentru oxigenul singlet • α-tocoferol (vitamina E): liposolubil, legat de membrane • ubiquinol - 10 (coenzima Q 10): liposolubil, legat de membrane • ergotioneină: țesutul muscular
2. Mecanisme enzimatic e
• superoxid dismutazele: tipurile Cu / Zn și Mn • glutathion peroxidazele: tipurile Se și non-Se • catalaze: hemoproteide
3. Enzime auxiliare
• NADPH - quinon oxidoreductaza: reducerea a 2 electroni • epoxid hidrolaza: reducerea a 2 electroni • UDP-glucoronil transferaza: enzimă de conjugare • sulfo transferaza: enzimă de conjugare • GSH S-transferaza: enzimă de conjugare • GSSG reductaza • glucozo-6-fosfat dehidrogenaza: aprovizionare cu NADPH • enzimele de export al GSSG

Tabel 4. Sistemul antioxidant - clasificare funcțională și temporală: funcții și componente (2)

Antioxidanții primari	
◊ funcții:	previn formarea speciilor noi de radicali liberi
◊ componente:	• Superoxid dismutaza • Glutathion peroxidaza • Ceruloplasmina • Transferina • Feritina
Antioxidanții secundari	
◊ funcții:	înlocuiesc radicalii liberi nou formați înainte ca ei să inițieze reacții în lanț, deoarece aceste reacții în lanț pot conduce la deteriorarea celulară și formarea ulterioară de radicali liberi
◊ componente:	• Vitamina E • Vitamina C • β-caroten (provitamina A) • Acid uric • Bilirubină • Albumină
Antioxidanții terțiari	
◊ funcții:	repară structurile celulare - subcelulare - macromoleculare deteriorate de către atacul radicalilor liberi
◊ componente:	• Enzimele de reparare a ADN • Metionin sulfoxid reductaza

În Capitolul 5 am arătat că rețeaua de anti-oxidanți este localizată practic în toate compartimentele tisulare cât și „polivalența” funcțională a anti-oxidanților, reprezentată de proprietatea unui singur anti-oxidant de a neutraliza mai multe specii diferite de radicali liberi. „Polivalența” acestor anti-oxidanți (vitamina C, vitamina E, GSH peroxidaza etc.) constituie în fapt redundanța funcțională.

Promptitudinea apărării anti-oxidante este dovedită prin faptul că enzimele cu caracter anti-oxidant și anume superoxid dismutaza și catalaza au cele mai mari viteze de reacție (cca. $2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Această proprietate le conferă un dublu avantaj în apărarea anti-oxidantă: eficiență maximă și independență de acțiune (funcționează independent de formarea unor substraturi sau coenzime).

Mărirea suplimentară a eficienței anti-oxidanților se realizează prin acțiunea sinergică - alături de principalele sisteme cu funcție specifică de apărare anti-oxidantă - a numeroase substanțe cu un rol metabolic total diferit, dar care posedă și proprietăți-acțiuni anti-oxidante. Sursa lor este dublă:

- endogenă (organism): glucoza, acid dihidrolipoic, acid uric, taurina, creatinina, carnozina, vitamina A cu derivații ei, carotenii, estrogenii, poliamine, metalotioneine, albumine; și
- exogenă (alimentație): acid fitic, flavonoizi, polifenoli.

Concepte bio-medicale moderne în activarea cerebrală, antagonizarea stresului și decelerarea îmbătrânirii

Fundamentarea terapiei moderne anti-oxidante, a medicațiilor avansate scavengers și „medicamentelor” biologice-metabolice anti-stres / anti-îmbătrânire ale anilor '90 și 2000 a fost făcută în mod remarcabil de cercetarea științifică medicală românească cu câteva decenii în urmă.

Astfel, au fost consacrate în literatura științifică internațională o serie de concepte bio-medicale noi în antagonizarea stresului și îmbătrânirii, care au deschis direcții / capitole originale în terapiile etio-patogenice, medicațiile ortomoleculare, terapiile homeostaziente și în medicațiile de activare cerebrală reunite în noua medicină holistică.

În același timp, s-a continuat în mod strălucit tradiția medicală, terapeutică, geronto-geriatrică, anti-îmbătrânire și pro-longevitate românească înscrisă la nivel internațional prin contribuțiile prof. C. I. Parhon și prof. A. Aslan (vezi Capitolul 3).

Astfel, Prof. C. I. Parhon a demonstrat încă din anul 1948 acțiunile terapeutice și eficiența anti-senescentă (profilactică, terapeutică și în recuperare) a vitaminei E - un puternic anti-oxidant natural, metabolic, biologic, „redescoperită” de americani la nivelul anilor '80 ca medicație anti-oxidantă, anti-stres oxidativ și pentru decelerarea îmbătrânirii.

De asemenea, Prof. A. Aslan prin descoperirea medicamentelor geriatrice Gerovital H₃ în anul 1956 (esterul di etil amino etanolului cu acidul para amino benzoic) și ulterior Aslavital a inițiat medicația scavenger și anti-oxidantă a anilor '90 (di etil amino etanol - jumătate din molecula Gerovitalului - fiind un scavenger / anti-oxidant metabolic).

Prof. dr. S. Oeriu și Dr. chim. I. Oeriu au fundamentat - la nivelul anilor '60 și '70 - rolul esențial al grupărilor tiolice / disulfurice în funcționarea sistemelor - mecanismelor homeostatice anti-îmbătrânire și anti-stres în medicină (patologie și terapie) și biologie.

Rezultatele acestor priorități științifice au fost publicate în numeroase reviste științifice internaționale (*Journal of Gerontology*, *Experimental Gerontology*, *Gerontology*, *Chemotherapia*, *Zeitschrift für Alternforschung*, *Revue Française de Gérontologie*, *Giornale di Gerontologia* etc.) și în prestigioase monografii de specialitate (*Biological Aspects of Aging* - 1962, *Advances in Gerontological Research*, vol. 1 - 1964, *Grupările tiolice și rolul lor în biologie* - 1977 etc.).

Cercetările au stabilit că îmbătrânirea (normală și patologică) provoacă o dismetabolie complexă și generală, progresivă și amplificată cu înaintarea în vârstă

tradusă prin 3 mecanisme anti-homeostatice (dezechilibre biochimice) specifice (10, 11, 13, 18, 19):

- ① scăderea / pierderea grupărilor metilice (metionină, S-adenozil-L-metionină, colină etc.) și a proceselor metabolice de metilare (enzime: trans metilaze, trans hidroxi metilaze, trans formilaze, trans acilaze etc.; sinteza hormonilor / neuromediatorilor: adrenalina, acetilcolina, melatonina etc.; metilarea: lipidelor, proteinelor, coenzimelor, acizilor nucleici etc.);
- ② scăderea / pierderea grupărilor tiolice, -SH, reduse (cisteină și derivați de cisteină: N-acetil cisteină, pantotenil cisteină, glutation-SH, CoA-SH, acid lipoic-SH), a proceselor de reducere (active metabolic, donatoare de grupări -SH și dehidrogenaze: NADH_2 , NADPH_2 , FMNH_2 , FADH_2) și a proceselor de detoxifiere (a radicalilor liberi, substanțelor oxidante, metale grele, derivați halogenați, compuși homeo / heterociclici, conservanți alimentari, substanțe cancerigene etc.).
- ③ concomitent cu acumularea / creșterea grupărilor disulfurice, -S-S-, oxidate (cistină, glutation-S-S-), a proceselor de oxidare (rigidizare și scădere metabolică, exces de grupări -S-S-), a reziduurilor metabolice / subcelulare insolubile (proteine, enzime, pigmenți lipofuscinici și ceroidici etc.), a proceselor de intoxicare (cu aceleași toxice metabolice - de stres, îmbătrânire, alimentare, profesionale, accidentale - epurate prin procesele de detoxifiere de la pct. ②).

Parcursul ontogenezei normale (tânăr → adult → bătrân: vârsta a treia → bătrân: vârsta a patra) și patologice (boli organice, degenerative) se caracterizează prin acumularea legăturilor disulfurice intra- și intermoleculare, care este și cauză și efect al scăderii (oxidării) grupărilor tiolice. Sunt derivate în cascadă procesele redox (energetice), sunt provocate tulburări în sinteza și degradarea tioaminoacizilor și a aminoacizilor liberi care participă la metabolismul acestora, sunt blocate / consumate grupările -SH (active metabolic), cresc legăturile -S-S- (oxidate) între complexe proteice / enzimatic, provocând mărirea stabilității (insolubilizării) lor, reducerea capacității dinamice, scăderea potențialului de biosinteză și de autoreînnoire / regenerare metabolică - subcelulară - celulară.

Acest fenomen biologic general (la oameni, animale și plante) se amplifică dismetabolic prin tulburări în activitatea enzimelor tiolice, a vitaminelor - coenzime (în special a celor incluse în sinteza enzimatică), prin dereglări în activitatea și sinteza hormonilor / neuromediatorilor și prin noi dismetabolii propagate în serie (glucidice, lipidice, protidice, ale acizilor nucleici, energetice), care duc la progresia unei stări de hipoanabolism (stres anabolic), cuplată cu o stare de hipercatabolism (stres catabolic).

Prof. dr. S. Oeriu și Dr. chim. I. Oeriu au creat - în baza descoperirii și caracterizării dismetaboliilor tiolice / disulfurice (-SH/-S-S-) și a celor privind demetilarea (pierderea $-\text{CH}_3$) în procesele de stres și îmbătrânire - un medicament biologic, metabolic și homeostaziant deosebit de eficient împotriva îmbătrânirii:

Folcisteina U® (Prof. dr. S. Oeriu și Dr. chim. I. Oeriu). Folcisteina U® este un donator ortomolecular de grupări -SH active metabolic (protejate anti-oxidativ / mascate metabolic prin ciclizare în acid tioazolidin carboxilic), potențate prin acid folic și stabilizate cu sulfosalicilat de litiu și calciu (8, 12) - Tabelul 5.

Trebuie remarcat că medicamentul Folcisteina U® reprezintă în complementaritate latura terapeutică a teoriei / bolilor radicalilor liberi (Prof. Dr. D. Harman, 1956) în patogeneza, stres și îmbătrânire.

Universalitatea cauzală (la regnul animal și vegetal) a dismetaboliilor tiolice / disulfurice și metilice determină spectrul larg, diversitatea și eficiența terapeutică în corectarea lor, respectiv domeniul terapeutic al medicamentului ortomolecular, metabolic și biologic Folcisteina U® în stres, îmbătrânire și patologie, în profilaxie, terapie și recuperare, la bărbat și femeie, de la tânăr, la adult și mai ales la bătrâni:

- terapia stresului, a patologiei nevrotice (neurastenii), trofic general, bio-stimulator, crește rezistența organismului, imunostimulare;
- decelerarea îmbătrânirii, activare cerebrală neurometabolică, redresarea funcțiilor cognitive (memorie, atenție, gândire, performanță cognitivă), acțiune anti-lipofuscinoformatoare, lipofuscinoliză și protecție mitocondrială;
- profilaxia aterosclerozei, scade lipidemia și colesterolul;
- terapia tulburărilor endocrine: menopauză, andropauză, tulburări de dinamică sexuală, prostatită;
- hepatoprotecție și regenerare hepatică în: hepatite cronice - toxice, virale și ciroză hepatică;
- radioprotecție, medicație scavenger (anti-radicali liberi) și anti-oxidantă;
- boli reumatice și de colagen: reumatism cronic, degenerativ, poliartrite, sclerodermie;
- trofic specific pentru piele și fanere: în alopecie etc.

Alte cercetări avansate românești, efectuate după anul 1970 în domeniul stresului, îmbătrânirii și patologiei neuro-psihiice - în direcție etio-patogenică și terapeutică - au condus la introducerea și consacrarea în literatura științifică internațională de noi concepte bio-medicale și terapeutice: ① lipofuscinoliza / ceroidoliza, transport și epurare lipopigmenți prelucrați, ② medicație anti-stres anabolic / anti-stres catabolic și ③ terapie sinergică anti-stres (cronic, oxidativ) / anti-uzură / anti-îmbătrânire.

Rezultatele inițiale au fost publicate în anul 1974 în *Brain Research*, Organul științific oficial al IBRO - *International Brain Research Organization* (21). După 1990, colectivelor de cercetare din București (Dr. D. Riga, Dr. S. Riga și col.) s-au adăugat și cele de la Timișoara (Prof. Dr. Fr. Schneider și col.), iar rezultatele au fost publicate de asemenea în reviste științifice (*Archives of Gerontology and Geriatrics*, *Gerontology*, *Age* etc.) și monografiile internaționale (*Pharmacology of Aging Processes* - 1994, *Lipofuscin and Ceroid Pigments* - 1995, *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications* - 1995, *Towards Prologation of the Healthy Life Span* - 1998 etc.).

Tabelul 5. Trepiedul concepției etiologie $\Rightarrow$ patogenie $\Leftarrow$ terapie (cauzală, specifică, etio-patogenică) fondată și dezvoltată terapeutic în direcția medicinei anti-îmbătrânire: $\triangleright$ Folcisteina U[®] - S. Oeriu și I. Oeriu (8, 12); $\triangleright$ Antagonic-Stress[®] - S. Riga și D. Riga (27, 43, 46, 49)

Cauze $\Rightarrow$ Efecte Patologie (dismetabolii) $\Leftarrow$ Terapie	Tânăr Sănătos Terapie	etio-patogeneză $\xleftrightarrow{\text{terapie}}$	Stress Uzură, Îmbătrânire Patologie (boli)
HOMEOSTAZIE / DISMETABOLII			
ADAPTARE PRIMARE			
1. Metilare / Demetilare : (+) -CH ₃ / (-) -CH ₃	●/.		./●
2. Bio-reducere / Bio-oxidare Grupări: tiolice / disulfurice : (+) -SH / (+) -S-S-	●/.		./●
↓	↓		↓
DISMETABOLII SECUNDARE			
1. Stres / Apărare (oxidativ) anti-oxidantă :	./●		●/.
2. Anabolism (A) / Catabolism (C): (acizi nucleici, proteine, enzime):	●/.		./●
	HIPER A / hipo C		hipo A / HIPER C
3. Reciclare / Acumulare deșeuri deșeuri :	●/.		./●
↓	↓		↓
PROCESE GLOBALE (-) / (+)			
1. Stres / Anti-stres :	./●		●/.
2. Uzură / Regenerare :	./●		●/.
3. Îmbătrânire / Longevitate :	./●		●/.

- (10) Oeriu, S., Tănase, I., Biochemical aspects of aging. II. The aminoacids in the biochemical mechanisms of aging rate of processes in man, pp. 273-288. In: N. W. Shock (ed.), *Biological Aspects of Aging*, Columbia Univ. Press, New York, NY, 1962;
- (11) Oeriu, S., Proteins in development and senescence, pp. 23-85. In: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1964;
- (13) Oeriu, S., Oeriu, I., *Grupările tiolice și rolul lor în biologie*, Ed. Academiei, București, 1977;
- (18) Riga, S., *Aspecte morfofuncționale specifice îmbătrânirii sistemului nervos central. Dinamica pigmentilor lipofuscintici în funcție de vârstă și tratament*, Lucrare de Licență, Inst. Med. Farm., București, 1971;
- (19) Riga, S., Pambuccian, G., Oeriu, S., Changes in lipofuscin pigments of rat central nervous system under -SH groups' releasing substances' influence, *9th Int. Cong. Gerontol.*, vol. 3, p. 383, Kiev, USSR, 1972;
- (23) Riga, S., *Studii asupra acizilor nucleici din sistemul nervos central în procesele de senescență*, Teză de Doctorat, Institutul de Medicină și Farmacie, București, 1976;
- (24) Riga, S., Riga, D., Dynamics of lipofuscin pigments, directing factor of brain aging, *6e Congrès Médical International de la Fédération Internationale des Résistants (FIR)*, p. 70, Prague, CS, 1976;
- (48) Riga, S., Riga, D., Terapii moderne de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire, pp. 415-440. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de sănătate mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000;
- (52) Riga, D., Riga, S., Hălălu, F., Schneider, F., Neuro-n-glia mechanisms in brain protection, aging deceleration and neuro-psycho-longevity, pp. 223-235. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, 2006.

Aceste cercetări s-au desfășurat secvențial și au condus:

- ① într-o primă fază la adâncirea relațiilor etiologic-patogenice în determinismul pluricausal și intercondiționarea multifactorială **stres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ patologie neuro-psihică** (18, 20, 21, 25, 27, 28, 36, 37, 47),
- ② ulterior la investigarea succesivă a unor monoterapii anti-stres, anti-uzură și anti-senescentă / senilitate (19, 21, 22, 23, 24, 26),
- ③ iar în final la elaborarea și verificarea unei multiterapii specifice sinergice (terapie homeostaziantă, ortomoleculară, holistică) de antagonizare a stresului acut și cronic (psihic, biologic, oxidativ, anabolic, catabolic, hipoxic, ischemic), a uzurii și îmbătrânirii neuro-psiho-biologice (normale, accelerate, patologice) - medicamentul Antagonic-Stress® (17, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 38).

Fundamentarea noilor concepte bio-medicale și terapeutice a fost făcută prin numeroase studii - atât ale autorilor medicamentului cât și studii independente efectuate de alți cercetători români: preclinice (experimentale) și clinice / paraclinice (în patologia de stres, stres-dependentă, psihiatrică, neurologică, geriatrică), raportate la loturi martor (animal) sau placebo (om) și comparate cu alte medicamente (psihotone, neurometabolice, de cerebroprotecție, neurovasculare).

Astfel, studiile preclinice multicentrice au evidențiat o serie de mecanisme terapeutice eficiente anti-stres acut / cronic și anti-senescentă la nivel biologic, neurometabolic și neurostructural, în legătură directă cu medicația homeostaziantă și ortomoleculară.

Stresul acut, provocat experimental prin conținția șobolanilor timp de 24 ore (metoda clasică H. Selye) se repercută și se obiectivează multiplu:

- la nivel de individ prin măsurarea mortalității;
- la nivel de organ prin „ulcerul de stres” - nr. (%) animalelor care fac ulcer, suprafața (cm²) leziunilor ulceroase și % ulceratiilor gastrice (suprafața leziunilor raportate la suprafața stomacului);
- la nivel metabolic prin „stresul oxidativ” - în sânge prin dozarea acizilor grași non-esterificați (mEq/l) și superoxid dismutazei (U/ml) și în creier prin investigarea capacității de a reduce peroxidarea lipidică.

Au fost testate comparativ - în aplicare profilactică **anti-stres acut** - monoterapii vs. multiterapie sinergică specifică (6, 53):

- Meclofenoxat: esterul dimetilaminoetanolului (precursorul ACh cerebrale și fosfolipidelor cerebrale) cu acidul p-clorfenoxiacetic (un fitohormon, auxină);
- Acid nicotinic (vitamina PP, normolipemiant, anti-stres și anti-stres ischemic); și
- Antagonic-Stress® (multiterapie sinergică specifică anti-stres).

Studiile biochimice și morfopatologice au obiectivat la nivel sistemic, sânge și stomac acțiunile anti-stres acut, anti-stres oxidativ și anti-ulceroase, cât și superioritatea terapeutică a multiterapiei sinergice specifice față de Meclofenoxat sau Acid nicotinic: în reducerea mortalității, în micșorarea % de ulceroși la

supraviețuitorii care au făcut ulcer de stres, în reducerea - numărului, suprafeței și procentului de ulceratii gastrice, în scăderea acizilor grași non-esterificați din sânge (măriți prin stres) și în creșterea superoxid dismutazei din sânge (scăzută de stres).

Acțiunile terapeutice **anti-stres cronic / oxidativ și anti-senescență** au fost investigate la nivelul creierului - un adevărat „acumulator” al stresului, stresului psihic, stresului oxidativ, al uzurii cerebrale și senescenței neuro-psihice - în cele 2 direcții complementare:

- acțiuni **anti-stres catabolic** prin antagonizarea peroxidării și prin eliminarea deșeurilor peroxidate (lipofuscină, ceroid și proteine insolubile);
- acțiuni **anti-stres anabolic** prin regenerarea (redresarea) anabolică - sinteza de ARN și proteine (totale și solubile).

Mecanismele **anti-senescență** de inhibiție terapeutică a lipofuscino- și ceroido-genezei completate și cu datele din literatură sunt următoarele:

- capacitatea marcată a medicamentului Geriforte, tonic anti-stres și geriatric din anumite vegetale (55) de a genera o producție ridicată de superoxid dismutază (care înlătură foarte activ radicalii anionici superoxizi) și de catalază (care participă la eliminarea peroxidului de hidrogen);
- activitatea eficientă a psihotonicelor neurometabolice: Piritinol (14), Meclofenoxat (14) - singur sau în compoziția medicamentului Antagonic-Stress® - precum și Dimetilaminoetanol (jumătatea aminoalcool din esterul Meclofenoxatului) ca scavengeri (captatori) de radicali liberi hidroxil;
- acțiunea anti-oxidantă a Metioninei în monoterapie (7, 17, 23) sau din medicamentul psihotrop Antagonic-Stress® (29, 39).

Acțiunea acestor mecanisme „profilactice” anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire este asociată cu mecanisme complementare care conduc la hidratare celulară și la o cantitate crescută de enzime hidrolitice lizozomale și astfel la o capacitate superioară de prelucrare a depozitelor de lipofuscină și ceroid din celulele nervoase:

- creșterea sintezei de ARN prin Meclofenoxat (35, 58), Acid orotic (33) și Antagonic-Stress® (27, 33, 34, 38);
- creșterea sintezei de proteine totale și proteine solubile în apă prin Meclofenoxat (35, 57), Acid orotic (33) și Antagonic-Stress® (29, 33, 34, 38).

Mecanismele de accelerare terapeutică pentru reducerea, dizolvarea și eliminarea pigmentilor lipofusciniici și ceroidici sunt reprezentate de:

- intensificarea activității componentilor principali ai sistemelor de reciclare din neuroni și gлии (4);
- sistemele de reparare ale ADN-ului, sistemele lizozomale și proteinazele și peptidazele din citosol;
- creșterea sintezei de ARN și proteine cerebrale prin medicamente nootrope, anti-stres (oxidativ) și anti-îmbătrânire (34, 35, 38) suplimentează anabolismul celular pentru o mai bună funcționare a componentilor sistemelor de reciclare neuronale și gliale;

- funcționarea optimă a citomembranelor și membranelor celulare, prin restabilirea fluidității lor lipidice:
 - Meclofenoxatul, după trecerea barierei hemato-encefalice este încorporat în membranele neuronale (59), descrește conținutul de potasiu intracelular și produce o rehidratare importantă a citoplasmei neuronale, deshidratată prin procesul de senescentă;
- lipofuscino- și ceroido-liza neuronală, glială și capilară; traseul centripet capilar → glie → neuron reprezintă atât calea de hrănire trofică neuronală cu anaboliți și de aprovizionare cu surse de energie cât și calea terapeutică - traseul pe care îl parcurge un medicament neurotrop-psihotrop după ce a depășit bariera hemato-encefalică; în acest mod medicamentele lipofuscinolitice acționează succesiv, în secvență capilară, glială și neuronală pentru fragmentarea - dezagregarea - și disoluția pigmentilor (30, 31, 32, 37);

Acțiunea acestor medicamente neuro-psiho-metabolice „curative” și de „recuperare” anti-stres, anti-uzură și anti-senescentă cerebrală este încheiată prin:

- transferul neuronu → glio → endotelial al lipofuscinei și ceroidului prelucrat și în final eliminarea capilară a pigmentului înalt prelucrat; traseul centrifug, invers celui precedent centripet, reprezintă calea normală de eliminare („excreție”) a cataboliților rezultați în urma funcționării celulelor nervoase, dar și o altă cale terapeutică de eliminare a „deșeurilor stresului oxidativ” - epurarea țesutului nervos de lipofuscină și ceroid (pigmenți în prealabil înalt prelucrați, ca rezultat al folosirii primului traseu, centripet).

Reglarea (stimularea) terapeutică a mecanismelor de regenerare anabolică (anti-stres anabolic) se produce în trepte și este similară (ca gradualitate inversă) acțiunii anti-stres catabolic:

- etapa neurometabolică și funcțională: mărirea (în fapt redresarea) sintezei de ARN total neuronal și a proteinelor nervoase - solubile în apă și totale, prin Meclofenoxat (29, 33, 34, 35, 38, 57), și prin Acid orotic (33);
- regenerarea ultrastructurală: repopularea neuronală cu ribozomi liberi și reticul endoplasmic rugos prin Antagonic-Stress® (29, 34, 35, 38);
- regenerarea structurală: repopularea neuronală cu corpi tigroizi (corpi Nissl, structuri specifice numai neuronilor, care reprezintă stive, aglomerări de reticul endoplasmic rugos și ribozomi liberi) prin Antagonic-Stress® (29, 34, 35, 38, 49).

Semnificația terapeutică a regenerării anabolice în țesutul nervos - obiectivată prin redresarea ARN-ului total și proteinelor (solubile și totale) este multiplă și rezultă din 3 grupe diferite de fenomene:

- ① în condiții de agresiune aceste macromolecule biologice sunt scăzute, scăderea lor fiind asociată obligatoriu cu mărirea peroxidării:
 - în stresul: acut / cronic, psihic / somatic, oxidativ / peroxidativ;
 - în stadiul I (de alarmă sau de adaptare imediată) și stadiul III (de epuizare, uzură) ale sindromului general de adaptare;

- în uzura neuro-psiho-biologică, declinul mental dependent de vârstă, involuție (neuro-psihică) și îmbătrânirea normală;
 - în senescenta cerebrală patologică (senilitate): bolile psihiatrice și neurologice.
- ② reprezintă macromolecule informaționale și anti-stres:
- din stadiul II (de rezistență, adaptare de lungă durată) al sindromului general de adaptare;
 - suportul neuro-psiho-biologic al memoriei de lungă durată (ARN); iar
 - acidul orotic (precursorul natural, biologic, ortomolecular al: bazelor azotate nucleice pirimidinice → nucleozizi → nucleotizi → acizi nucleici; al nucleotidelor pirimidinice macroergice - UTP, CTP, TTP; și al coenzimelor - UTP-glucoză, UDP-galactoză, CDP-colină) acționează el însuși ca o substanță naturală anti-stres.
- ③ redresarea acestor macromolecule induce complementar lipofuscino- ceroidoliza și eliminarea lipofuscinei / ceroidului, prin creșterea sintezei de enzime hidrolitice lizozomale, care asigură în acest mod o capacitate superioară de prelucrare (reciclare, digestie litică) a depozitelor de lipofuscină și ceroid care s-au acumulat în celulele nervoase.
- Acțiunile neurometabolice și **anti-stres** (oxidativ, catabolic, anabolic, hipoxic, ischemic, lipofuscino-ceroidolice) realizate prin medicație biologică, ortomoleculară sunt exprimate în **plan psihic** prin multiple efecte homeostaziente (17, 29, 42, 43, 44, 50, 54):
- în sfera cognitivă: efecte nootrope multiple de redresare a atenției, concentrării, memoriei, proceselor de gândire, învățare, capacității cognitive;
 - în sfera afectivă: efecte psihotone, antidepresive, anxiolitice, psiho-stabilizatoare.

Terapii medicamentoase de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire

Importanța și complexitatea apărării anti-oxidante ca mecanism natural al rezistenței biologice, al adaptării anti-stres și al longevității celulare (inclusiv neuronală) oferă direcțiile de cercetare și sursele terapeutice (medicamentoase) în refacerea sistemelor anti-oxidante, care sunt scăzute (depășite, decompensate, au eficiență redusă) în stresul oxidativ, uzura biologică și îmbătrânirea organismului (inclusiv senescenta cerebrală).

Radicalii liberi și stresul oxidativ sunt generați în mod normal în timpul metabolismelor celulare. Amplificarea și acumularea în timp a atacului radicalilor liberi și stresului oxidativ (stres cronic) - exprimată prin dezechilibrare supraunitară a raportului: exces pro-oxidanți / deficit anti-oxidanți - provoacă perturbarea subunitară neurometabolică a balanței: anabolism / catabolism în direcția stres anabolic (hipo-anabolism) / stres catabolic (hiper-catabolism) + acumulare intracelulară de deșeuri insolubile (20, 27, 51).

Lipidele celulare nesaturate suferă în prezența radicalilor liberi peroxidări chiar înainte de a intra în lizozomi. Ulterior, deoarece lizozomii sunt lipsiți de sistemele antioxidante operative ale citoplasmei și conțin mai mult fier și cupru decât alte componente ale celulei, aceste metale acționează asemenea unor puternici catalizatori (pro-oxidanți) în peroxidarea lipidelor captate de lizozomi (15, 16).

Căi peroxidative similare sunt prezente și la proteinele celulare atât înainte cât și după intrarea lor în lizozomi. Proteinele funcționale sunt inactivate prin stresul oxidativ, iar acumularea proteinelor deteriorate cu vârsta și prin factorii inductori depășește capacitatea sistemelor proteolitice. Deoarece prin creșterea de proteine oxidate se mărește și tendința la formarea de legături încrucișate covalente și disulfurice, se produc în final agregate insolubile înalt polimerizate și peroxidate ale proteinelor și lipidelor alterate, specifice proceselor de stres oxidativ, uzură biologică și îmbătrânire (2, 25, 26, 27, 28).

În condiții fiziologice toate proteinele celulare (din componența citomembranelor cât și cele din citosol) sunt sintetizate și degradate (hidrolizate) continuu. Producții catabolismului protidic, care nu sunt reutilizați, se acumulează progresiv în lizozomi cu uzura și vârsta. În plus, în timp (în îmbătrânirea fiziologică) se constată un declin de sinteză al unor hidrolaze (proteaze) lizozomale, care de asemenea poate fi indus experimental prin inhibitori ai acestor enzime (5), precum leupeptina sau E64C sau alți factori dismetabolici. Consecințele finale sunt acumularea intracelulară a lipofuscinei (în senescența normală) și ceroidului (în îmbătrânirea patologică), care accentuează dereglările din metabolismul și funcționalitatea celulelor.

Rezultă că, pentru asigurarea eficienței psihofarmacoterapiei anti-stres (oxidativ, cronic), anti-uzură neuropsihică și anti-senescență cerebrală este necesară și obligatorie o dublă direcționare:

- ① atât orientarea specifică în direcție etio-patogenică, homeostaziantă, alostaziantă și ortomoleculară;
- ② cât și intervenția multiplă sinergică neurometabolică și neurovasculară prin terapia de activare cerebrală.

La rândul ei eficiența terapeutică este determinată de gradul / aria de cuprindere și intervenție complexă în cât mai multe mecanisme etiologic-patogenice și dismetabolii:

- anti-stres oxidativ și catabolic: anti-lipofuscino (ceroido) formatoare, lipofuscino (ceroido) litice și eliminare a lipofuscinei (ceroidului);
- anti-stres anabolic: regenerare anabolică - metabolică, ultrastructurală și funcțională;
- anti-stres hipoxic - ischemic: antispastice / vasodilatatoare și ergo-active;
- anti-stres metabolic: normolipeminate, normoglicemiant și antitoxice.

Dezideratele (obiectivele) menționate sunt realizate în diverse grade de eficiență - prin mono-terapii (individuale), multi-terapii (specifice sinergice) și terapii combinate (scheme terapeutice medicamentoase), direcționate anti-stres (oxidativ), anti-uzură și anti-senescență / senilitate și reglate (calitativ / cantitativ) în funcție directă de gravitatea diagnosticului etio-patogenic - Tabelele 6, 7, 8 și 9.

Tabel 6. Sinteza unor cercetări comparative multicentrice românești privind decelerarea terapeutică la om a senescenței / senilității prin mijloace moderne de activare cerebrală (17, 29, 44, 46, 49, 50)

E t i o - p a t o g e n i e și teorii ale îmbătrânirii	→ Terapii de activare cerebrală: decelerarea îmbătrânirii → creșterea longevității
◊ Deprivarea (sărăcirea) cronică psiho-socio-senzorială • teoria „use it or lose it” • teoria neurotrofică	→ Activare (îmbogățire) nespecifică/specifică psiho-socio-senzorială • terapia, efectul PLACEBO • terapii specifice
◊ Agresionarea cerebrală cronică prin ischemie-hipoxie-hipoxidoză • teoria vasculară a îmbătrânirii • teoria disfuncției celulei endoteliale neuro-vasculare	→ medicație de activare cerebrală • componenta neuro-vasculară (anti-ischemică și anti-hipoxică): NICERGOLINĂ - monoterapie
◊ Agresionarea cerebrală cronică prin radicali liberi-stres oxidativ • teoria radicalilor liberi • teoria stresului oxidativ	→ Medicație de activare cerebrală • componenta anti-oxidantă și neurometa- bolică (scavenger și anti-stres oxidativ) MECLOFENOXAT - monoterapie
◊ Etio-patogenia îmbătrânirii (cerebrale): multicauzală și multifactorială • deteriorarea sistemică progresivă a nivelurilor de organizare biologică - funcțională - informațională • (inter)relații de amplificare, agravare și accelerare a dezechilibrelor metabolice, pierderilor funcționale și leziunilor microstructurale.	→ Terapie (medicație) multivalentă sinergică de activare cerebrală • anti-stres (psihic, biologic, metabolic, oxidativ, ischemic, hipoxic) și • anti-senescență cerebrală (neuro-psihică) ANTAGONIC-STRESS® - multiterapie specifică, simultană și sinergică cu mecanism și acțiune trivalentă: anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire.

Tabel 7. Direcții terapeutice moderne în medicația de îmbogățire cognitivă pentru antagonizarea deteriorării (pierderii) cognitive din tulburările mentale organice (17, 29, 44, 46, 50, 54)

Mecanisme etio-patogenice cerebrale	Direcții terapeutice
Tulburări neuro (micro) circulatorii • reducerea fluxului cerebral sangvin • scăderea oxigenării nervoase • reducerea metabolismului cerebral	◇ vasodilatatoare cerebrale (clasa Nicergolină etc.) ◇ anti-oxidante (Vitamina E etc.) ◇ anti-coagulante ◇ anti-agregante trombocitare
Scăderea (deficitul, alterarea) metabolismelor cerebrale • metabolismul energetic (oxigen, glucoză, ATP etc.) • hipo anabolism • hiper catabolism	◇ activatori (îmbogățire) metabolici medicație de neuro(cerebro)protecție • clasa Meclofenoxat și derivați • clasa Piracetam și derivați • clasa Piritinol și derivați • clasa precursori / derivați de Colină
Pierderea (deficitul) de neurotransmițători • reducerea enzimelor de sinteză • scăderea (pierderea) neuronilor care sintetizează neurotransmițătorii - deficit colinergic • scăderea sintezei de ACh • descreșterea receptorilor colinergici M₂ presinaptici (muscarinici) - deficite: catecolaminergic serotoninergic	◇ strategii restitutive - medicație colinergică • precursori (de încărcare) colinergici • agoniști colinergici • facilitatori colinergici • inhibitori de colinesterază - inhibitori de MAO tip B medicație serotoninergică
Degradarea membranelor neuronale (privind fluiditatea și conținutul de colesterol etc.) Acumularea intracelulară a ionilor de calciu	◇ stabilizatori de (neuro)membrane • Gangliozide (GM₁) • Fosfaditil serină ◇ antagoniști de calciu (blocanți ai canalelor de calciu)
Degradarea menținerii și reparării (plasticității și regenerării) neuronale	◇ factori neurotrofici (factori de creștere) • NGF (factorul de creștere nervoasă)
Etiologie ⇔ patogeneză multi-cauzală și multi-factorială	◇ terapii combinate și multi-terapie • medicament ANTAGONIC-STRESS®

Tabel 8. Bazele metabolice ortomoleculare în terapia stresului oxidativ și ischemiei cerebrale (3, 17, 29, 43, 44, 46, 50)

Substanțe biologice	Mecanisme de acțiune
1. Anti-oxidanți/captatori de radicali liberi: • α-Tocoferol (Vitamina E) • Acid ascorbic (Vitamina C) • Manitol • Glutathion • Catalază • Superoxid dismutază (SOD)	- antagonizează stresul oxidativ prin mecanisme scavenger și anti-oxidante
2. Derivați de aminoetanol/neuroactivatori • CDP - etanol amină: (Citidin 5' - difosfat etanol amină) • CDP - colină: (CDP - trimetil amino etanol) • Meclofenoxat: (p-clor fenoxi acetat de dimetil amino etanol)	- inversează reacția etanolamino fosfotransferază - descrește producția de acizi grași liberi - induce sinteza fosfolipidelor - inversează reacția colino fosfotransferază - descrește producția de acizi grași liberi - induce sinteza fosfolipidelor - scavenger de radicali liberi - anti-stres oxidativ și anti-senescență - anti-lipofuscinic și lipofuscinolitic - neuroactivator cerebral, anti-hipoxic, îmbogățește metabolismul energetic - precursor natural de acetil colină (ACh)
3. Derivați de metionină • Metionina: • S-Adenozil-L-metionină (SAM) :	- scavenger de radicali liberi, anti-oxidant - anti-lipofuscinic și lipofuscinolitic - precursor de SAM - îmbunătățește metabolismul energetic - reduce edemul cerebral - anti-depresiv
4. Prostaciclina (PGI ₂):	- vasodilatare - descrește agregarea trombocitelor
5. Gangliozide • GM₁ gangliozid :	- prezervă structura membranelor - intervine în regenerarea neuronală
6. Fibrinolizine / activatori ai fibrinolizei • Streptokinază: • Urokinază: • Activator al plasmogenului tisular:	- fibrinoliză (liza trombilor) - fibrinoliză (liza trombilor) - fibrinoliză (liza trombilor)
7. Compoziție biologică multiplă sinergică: anti-stres (oxidativ) și anti-senescență (medicamentul Antagonic-Stress [®])	- acțiuni conjugate sinergic de activare nootropă, psihotropă și cerebroprotecție - acțiuni de stimulare neurometabolică și cerebrovasculară - sinergic nootrop, psihoton, antidepresiv, anti-hipoxic, anti-ischemic, lipofuscinolitic

Tabel 9. Medicația modernă de activare cerebrală vasculară utilizată în senescență și senilitate (39, 41, 48)

Clasa terapeutică	Vasodilatatoare cerebrale
1. Di hidro ergo peptine (ergolid mesilați)	• Co-dercotoxină (Mesilat de Co-dergocrină): • mesilați de di hidro ergo cornină + • di hidro ergo cristină + • di hidro ergo criptină (Hydergin, Dihidroergotoxine, Ergoceph, Ergotam, Redergin, Santamin, Secatoxin)
2. Ergoline	• Nicergolină (Sermion, Nicerium) • Metylsergide (Deseril, Desernil, Sansert) • Lisuride (Lysenil, Cuvalit, Dopergine)
3. Vincamine	• Vincamină (Oxybral, Devincan, Vincadar, Vincofor, Cetal) • Etil apo vincamină (Vinpocentină, Cavinton)
4. Ginkgolide și Bilobalide	• Extractul EGb 761 din frunzele de Ginkgo Biloba (Tanakan, Tebokan, Bilobil, Ginkor Fort)
5. Piperazine	• Cinnarizină (Stugeron, Dimitronal, Glanil, Midronal, Cerepar, Cinnacet) • Flunarizină (Siberium) • Piribedil (Pronoran)
6. Bencyclan	• Fludilat (Halidor, Angiociclan, Flussema)
7. Buflomedil	• Buflidil (Fonzylone, Dialon, Vardolin, Loftyl)
8. Fenil etanol amine	• Nylidrin (Buphenine) • Isoxsuprine (Duvadilan, Vasodilan) • Ifenprodil (Vadilex) • Suloctidil • Oxyferdrine • Tinofedrine
9. Esteri de di etil amino etanol	• Naftidrofurul (Dusodril, Praxilene, Naftihexal, Naftilong, Naftilux) • Procaină (esterul acidului p-amino benzoic cu di etil amino etanol) • Gerovital H₃, Aslavital
10. Isoquinoline	• Papaverină (Cerebid, Dipav, Pavabid, Pavadon)
11. Ubiquinone	• Ubiquinonă (Coenzima Q₁₀) • Idebenone (hidroxil decil ubiquinonă)
12. Acid nicotinic și derivați (R = retard)	• Acid nicotinic (simplu și/sau retardat), (Niacin, Daskil, Lipolyt, Nicodan, Nicyl, Niconacid) • Nicotinel alcool (Epicol R, Niacol, Ronicol, Nicotal, Niltuvin) • Nicotin amidă (Vitamina PP) • Xantinel nicotinat (esterul acidului nicotinic cu xantinelul), (Jupal, Sadamin, Complamin) • Inozitol nicotinat (Dilexpal)

13. Xantine (R = retard)	• Pentifilin • Pentoxifilin (Trental, Torental, Pentilin, Pentox, Pentoheal, Elorgan, Kinetel, Agapurin R, Claudiat R, Oxopurin R, Ralofekt R, Vasonit R) • Cosaldon (Pentifilin + Acid nicotinic) • Xantinol nicotinat (esterul acidului nicotinic cu xantinolul)
14. Medicația sinergică cu acțiune vasodilatatoare cerebrală complexă și multiplă: rapidă + prelungită + susținută (fază gastrică + fază enterică)	• medicamentul Antagonic - Stress[®] (pro-medicament, medicament, nutriceutic) de protecție și activare cerebrală: neuro-vasculară, neuro-metabolică, nootropică, anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire

În Tabelul 6 este prezentată sinteza unor cercetări comparative multicentrice românești (Antagonic-Stress[®] vs. placebo, vs. Nicergolină și vs. Meclofenoxat) în decelerarea terapeutică la om a îmbătrânirii normale / patologice prin mijloace moderne de activare cerebrală. Corespunzător etio-patogeniei și teoriilor îmbătrânirii (din stânga tabelului) sunt detaliate terapiile de activare cerebrală (în dreapta tabelului) pentru decelerarea senescenței / senilității și creșterea longevității active sănătoase.

Tabelul 7 sistematizează direcțiile terapeutice moderne exprimate prin medicația de îmbogățire cognitivă utilizată în scopul antagonizării pierderii cognitive din tulburările mentale organice, fiind structurat conceptual ca și tabelul precedent. În stânga sunt evidențiate mecanismele etio-patogenice cerebrale implicate în etiologia și patogeneza neuro-psiho-geriatrică, iar în dreapta tabelului sunt prezentate în mod complementar direcțiile terapeutice și clasele de medicamente corespunzătoare.

În Tabelul 8 sunt redate bazele metabolice ortomoleculare în terapia stresului oxidativ (acut / cronic) și ischemiei / hipoxiei cerebrale. Sunt prezentate comparativ substanțele biologice / metabolice (în stânga tabelului) complementar cu mecanismele lor de acțiune anti-stres și anti-senescență (în dreapta tabelului).

Tabelul 9 sintetizează - în funcție de structura chimică și mecanismele de acțiune - medicația actuală de activare cerebrală vasculară aplicată în senescență și senilitate. În stânga tabelului sunt prezentate 14 clase terapeutice de vasodilatatoare cerebrale, iar în dreapta sunt enumerate cele mai reprezentative medicamente, după gradul de utilizare terapeutică.

*

În concluzie, trebuie să evidențiem - că numeroase studii din literatura mondială de specialitate relevă atât „interfața” dismetabolică comună stres → uzură → îmbătrânire: normală → patologică, cât și superioritatea terapeutică a intervenției etio-patogenice (față de tratamentele simptomatice), a medicației neurometabolice

ortomoleculare (față de produsele sintetice) și a multi-terapiilor sinergice specifice (față de monoterapii și chiar terapii combinate).

În acest fel, activarea cerebrală prin medicație sinergică neurometabolică (48) devine un factor important în funcționarea optimă a sistemului nervos, în creșterea posibilităților de adaptare (42, 43) și de realizare a performanței la vârstnici (54).

Activarea cerebrală trebuie să fie însoțită de profilaxia și tratamentul specific bolilor majore asociate bătrâneții (56), precum și de aplicarea celorlalte principii și strategii anti-îmbătrânire și pro-longevitate.

Bibliografie selectivă

1. Cutler, R. G., Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species, pp. 1-28. In: W. Pierpaoli, N. Fabris (eds.), *Physiological Senescence and its Postponement: Theoretical Approaches and Rational Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 621, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1991.
2. Davies, K. J. A., Protein oxidation, protein cross-linking, and proteolysis in the formation of lipofuscin: rationale and methods for the measurement of protein degradation, pp. 109-133. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
3. Farooqui, A. A., Haun, S. E., Horrocks, L. A., Ischemia and hypoxia, pp. 867-883. In: G. I. Siegel, B. W. Agranoff, R. Wayne Albers, P. E. Molinoff (eds.), *Basic Neurochemistry*, 5th ed., Raven Press, New York, NY, 1994.
4. Harman, D., Lipofuscin and ceroid formation: the cellular recycling system, pp. 3-15. In: E. A. Porta (ed.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments*, Plenum Press, New York, NY, 1990.
5. Ivy, G. O., Gurd, J. W., A proteinase inhibitor model of lipofuscin formation, pp. 83-108. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.
6. Mederle, C., Schneider, F., Bufta, A., Anti-stress action and gastric protection in contention stress by Antagonic-Stress formula, *1st World Cong. Stress, Program and Abstracts*, p. 63, Bethesda, MD, 1994.
7. Meerson, F. Z. Adaptation, Stress, and Prophylaxis, *Springer*, Berlin, 1984.
8. Ministerul Sănătății, *Produse farmaceutice folosite în practica medicală. Folcisteina U (Prof. Dr. S. Oeriu)*, p. 197, Ed. Medicală, București, 1982.
9. Nandy, K., Properties of neuronal lipofuscin pigment in mice, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 19: 25-31, 1971.
10. Oeriu, S., Tănase, I., Biochemical aspects of aging. II. The aminoacids in the biochemical mechanisms of aging rate of processes in man, pp. 273-288. In: N.W. Shock (ed.), *Biological Aspects of Aging*, Columbia Univ. Press, New York, NY, 1962.

11. Oeriu, S., Proteins in development and senescence, pp. 23-85. In: B. L. Strehler (ed.), *Advances in Gerontological Research*, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1964.
12. Oeriu, S., Oeriu, I., Folcisteina U. *Monografia medicamentului*. Ministerul Industriei Chimice - Centrala Industrială de Medicamente, București, 1974.
13. Oeriu, S., Oeriu, I., *Grupările tiolice și rolul lor în biologie*, Ed. Academiei Române, București, 1977.
14. Pavlik, A., Pilar, J., Protection of cell proteins against free-radical attack by nootropic drugs: scavenger effect of pyritinol confirmed by electron spin resonance spectroscopy, *Neuropharmacol.*, 28: 557-561, 1989.
15. Porta, E. A., Tissue lipoperoxidation and lipofuscin accumulation as influenced by age, type of dietary fat and level of vitamin E in rats, pp. 37-74. In: E. Aloj-Totaro, P. Glees, F. A. Pisanti (eds.), *Advances in Age Pigments Research*, Pergamon Press, Oxford, 1987.
16. Porta, E. A., Advances in age pigment research, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 12: 303-320, 1991.
17. Predescu, V., Riga, D., Riga, S., et al., Antagonic-Stress: A new treatment in gerontopsychiatry and for a healthy productive life, pp. 315-331, In: I. Zs-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes: Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994.
18. Riga, S., *Aspecte morfofuncționale specifice îmbătrânirii sistemului nervos central. Dinamica pigmentilor lipofuscinici în funcție de vârstă și tratament* Lucrare de Licență, Institutul de Medicină și Farmacie, București, 1971.
19. Riga, S., Pambuccian, G., Oeriu, S., Changes in lipofuscin pigments of rat central nervous system under -SH groups' releasing substances' influence, *9th Int. Cong. Gerontol.*, Abstracts, vol. 3, p. 383, Kiev, U.S.S.R., 1972.
20. Riga, D., Cotuțiu, C., Ultrastructural and histochemical changes of glial cells from the frontal cortex specific to aging processes, *1st Natl. Symp. Electron Microsc.*, Bucharest, RO, 1973.
21. Riga, S., Riga, D., Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats, *Brain Res.*, 72: 265-275, 1974.
22. Riga, D., Riga, S., Age pigment mobilization agents, brain aging prevention factors, *Czech. Symp. Int. Particip. on Prevention in Geriatrics*, Abstracts, pp. 101-102, Bratislava, CS, 1975.
23. Riga, S., *Studies on nucleic acids in the central nervous system in senescence processes*. Ph. D. Thesis, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, RO, 1976.
24. Riga, S., Riga, D., Dynamics of lipofuscin pigments, directing factor of brain aging, *6e Cong. Méd. Int. Féd. Int. des Résistants (FIR)*, Résumés, p. 70, Prague, CS, 1976.

25. Riga, D., Riga, S. et al., Subcellular genesis of the nerve lipofuscin pigments, *Acta Anat.*, 99: 307-308, 1977.
26. Riga, D., Riga, S., Selektive lipofuszinolytische Effekte von Centrophenoxin am Nervensystem alter Ratten, pp. 22-27. In: J. Kugler (ed.), *Hirnstoffwechsel und Hirndurchblutung*, Schnetztor Verlag, Konstanz, Schweiz, 1977.
27. Riga, S., Riga, D., A synthetic model for the neuro-psycho-biologic stress system, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopathol.*, Abstracts, p. 16, Timișoara, RO, 1992.
28. Riga, D., Riga, S., A neuro-psycho-biological marker for stress and vulnerability, *3rd Int. Cong. Clin. Psychopatol.*, Abstracts, p. 17, Timișoara, Romania, 1992.
29. Riga, D., Riga, S., *Anti-stress, anti-impairment and anti-aging drug and process for manufacturing thereof (Antagonic-Stress® drug)*, Patent Cooperation Treaty (PCT) International Registration PCT/RO 94/00003 and International Patent Publication PCT/WO 95/33486, World Intellectual Property Organization (WIPO), Geneva, CH, 1994-1995; AU Pat. 1998; Eur. Pat. 1999; KR Pat. 1999; RU Pat. 2000; US Pat. 2001; CN Pat. 2001; CA Pat. 2002; JP Pat. 2003; BR Pat. 2005.
30. Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress: A therapeutic composition for deceleration of aging. I. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by light and fluorescence microscopy, *Archives of Gerontology and Geriatrics (International Journal Integrating Experimental, Clinical and Social Studies on Aging)*, 19(S4): 217-226, 1994.
31. Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress: A therapeutic composition for deceleration of aging. II. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by electron microscopy, *Archives of Gerontology and Geriatrics (International Journal Integrating Experimental, Clinical and Social Studies on Aging)*, 19(S4): 227-234, 1994.
32. Riga, D., Riga, S., Bădilă, V., Accelerated lipofuscino- and ceroidolysis by Meclofenoxate and Antagonic-Stress in the brain tissue, *1st World Cong. Stress*, Program and Abstracts, p. 71, Bethesda, MD, 1994.
33. Riga, S., Riga, D., RNA and protein biosynthesis stimulation by Orotic acid and Antagonic-Stress in stressed aging brain, *1st World Cong. Stress*, Program and Abstracts, p. 72, Bethesda, 1994.
34. Riga, D., Riga, S., Neurometabolic antioxidative therapy in stress and aging. I. Preclinical studies (a synthesis), *7th Int. Montreux Cong. Stress*, Abstracts, p. 77, Montreux, CH, 1995.
35. Riga, D., Riga, S., Anti-aging actions of nootropic medications in the aging brain at macromolecular level, *3rd Eur. Cong. Gerontol. (Ageing in a Changing Europe)*, Abstracts, Section II (*Medical Biological*), abstract no. 053.0052, Amsterdam, NL, 1995.

36. Riga, D., Riga, S., Lipofuscin and ceroid pigments in aging and brain pathology. A review. I. Biochemical and morphological properties, *Rom. J. Neurol. Psychiatr.*, 33(2): 121-136, 1995.
37. Riga, D., Riga, S., Brain lipofuscinolysis and ceroidolysis, pp. 271-280. In: K. Kitani, G. O. Ivy, H. Shimasaki (eds.), *Lipofuscin and Ceroid Pigments. State of the Art 1995*, S. Karger, Basel, 1995.
38. Riga, S., Riga, D., An antistress and antiaging neurometabolic therapy. Accelerated lipofuscinolysis and stimulated anabolic regeneration by the Antagonic-Stress synergistic formula, pp. 535-550. In: G. P. Chrousos, R. McCarty, K. Pacák, G. Cizza, E. Sternberg, P. W. Gold, R. Kvetňanský (eds.), *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 771, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1995.
39. Riga, D., Riga, S., Regulation and optimization of the neuronal and glial lysosomal systems by antioxidative and anabolic synergistic therapies - efficient interventions in the prolongation of the functional life span and in the brain aging deceleration, *5th Int. Symp. Orthomolec. Med. (Nutrition , Antioxidants in Aging and Disease)*, Program and Abstracts, Abstract no. P66, pp. 148-149, São Paulo, Brazil, 1996.
40. Riga, D., Riga, S., Neuro-psiho-biologia stresului și a uzurii biologice, *Revista Română de Sănătate Mintală*, nr. 6 (1): 11-15, 1997.
41. Riga, S., Riga, D., Direcții moderne în psihofarmacoterapia stresului și a uzurii biologice, *Revista Română de Sănătate Mintală*, nr. 6 (1): 21-26, 1997.
42. Riga, D., Riga, S., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Cerebral activation therapy in the increase of neuropsychic adaptation, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, 34(S1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 215, 1998.
43. Riga, D., Riga, S., Antioxidative neurometabolic therapy in potentiation of antistress adaptation, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, 34(S1 - *Free Radical Research for the 21st Century*): 215, 1998.
44. Riga, S., Riga, D., Synergistic multitherapy - as rational strategy in aging - multifactorial process, p. 477, In: D. Harman, R. Holliday, M. Meydani (eds.), *Towards Prolongation of the Healthy Life Span. Practical Approaches to Intervention*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 854, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1998.
45. Riga, D., Riga, S., Correlation between lipofuscin accumulation and aging neuropathology, p. 495, In: D. Harman, R. Holliday, M. Meydani (eds.), *Towards Prolongation of the Healthy Life Span. Practical Approaches to Intervention*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 854, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1998.
46. Riga, S., Riga, D., Nootropic antioxidative therapy in stress, aging and related disorders. II. Clinical review-1998, *2nd World Congress on Stress*, Book of Abstracts and CD-ROM (Conference Proceeding), Abstract no. 0146, Melbourne, Australia, 1998.

47. Riga, D., Riga, S., Stres, stres oxidativ, îmbătrânire și patologie neuro-psihică, pp. 211-225. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000.
48. Riga, S., Riga, D., Terapii moderne de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire, pp. 415-440. In: D. Prelipceanu, R. Mihailescu, R. Teodorescu (eds.), *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. 1, Ed. Enciclopedică, București, 2000;
49. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress® therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
50. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress® drug in distress, geriatrics and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
51. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Lipofuscin and ceroid pigments: markers of normal and pathological brain aging, pp. 213-222. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2006.
52. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Neuro-glial mechanisms in brain protection, aging deceleration and neuro-psycho-longevity, pp. 223-235. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, 2006.
53. Schneider, F., Mederle, C., Mătieș, R., Acute contention stress in rats: effects of biochemical protection by Antagonic-Stress formula, *1st World Cong. Stress*, Program and Abstracts, p. 74, Bethesda, MD, 1994.
54. Schneider, L. S., Tariot, P. N., Emerging drugs for Alzheimer's disease. Mechanisms of action and prospects for cognitive enhancing medications, *Medical Clinics of North America*, 78: 911-934, 1994.
55. Singh, B., Sharma, S. P., Goyal, R., Evaluation of Geriforte, an herbal geriatric tonic, on antioxidant defense system in Wistar rats, pp. 170-173. In: I. Zs.-Nagy, D. Harman, K. Kitani (eds.), *Pharmacology of Aging Processes. Methods of Assessment and Potential Interventions*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 717, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1994.
56. Syngle, A., Clinical perspective of the present status of treatment for major age-related diseases, pp. 275-302. In: S. I. S. Rattan (ed.), *Aging Interventions and Therapies*, World Scientific, Hackensack, NJ, 2005.
57. Zs.-Nagy, I., Nagy, K., Zs.-Nagy, V., Kalmar, A., Nagy, E., Alterations in total content and solubility characteristics of proteins in rats brain and liver during ageing and centrophenoxine treatment, *Exp. Gerontol.*, 16: 229-240, 1981.

58. Zs.-Nagy, I., Semsei, I., Centrophenoxine increases the rates of total and mRNA synthesis in the brain cortex of old rats: an explanation of its action in terms of the membrane hypothesis of aging, *Exp Gerontol.*, 19: 171-178, 1984.
59. Zs.-Nagy, I., The theoretical background and cellular autoregulation of biological waste product formation, pp. 23-50. In: I. Zs.-Nagy (ed.), *Lipofuscin - 1987: State of the Art*, Akadémiai Kiadó and Elsevier, Budapest and Amsterdam, 1988.

Capitolul 11. MECANISME NEURONO-GLIALE ÎN PROTECȚIA CEREBRALĂ, DECELERAREA ÎMBĂTRÂNIRII ȘI ÎN NEURO-PSIHO-LONGEVITATE

The close anatomical associations between glia and neurons and between glia and blood vessels were recognized by the earliest neurohistologists, including Golgi and Cajal.

... glial cells, which are now recognized to play crucial roles in neurogenesis, neural regeneration, and neural function.

Glia have been shown to interact with neurons in complex ways that are essential for the normal health of the nervous system.

Abbott, N. J., Raff M. C., Preface, pp. XIII-XV. In: **N. J. Abbott (ed.),** *Glial-Neuronal Interaction*, Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 633, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1991

OBIECTIVE ALE MEDICINEI ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE ȘI ALE ȘTIINȚELOR LONGEVITĂȚII

Obiective și principii ale terapiilor de reîntinerire

Administrarea pe termen lung a nutriceuticelor asociată cu cea a factorilor bioactivi de regenerare ne poate ajuta în căutarea noastră de a realiza țintele medicinei anti-îmbătrânire (1, 24, 25).

Aceste terapii acționează eficient în special asupra celor trei organe cardinale ale individului (creier, inimă și ficat), la nivelurile metabolic, subcelular și celular.

În conformitate cu conceptul și formula ideală a acțiunilor terapeutice, medicina anti-aging și științele longevității au principii și obiective generale și specifice.

Ca principii generale, aceste tratamente ar trebui să :

- decelereze, antagonizeze și să înlocuiască „cauzele îmbătrânirii”;
- diversifice, îmbunătățească și să crească eficient „cauzele longevității” (3);
- aibă simultan acțiuni anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire (4, 23, 26, 31);
- protejeze, regleze sinergic și să ajute la recuperarea metabolică funcțională și structurală în cele trei organe cheie amintite (ficat, inimă și creier), (5, 31, 35).

Ca obiective specifice, aceste terapii ar trebui să:

- restaureze balanța dintre stricăciunile produse de stresul oxidativ și procesele de apărare - refacere - reparare (38);
- optimizeze homeostazia neurono-glială perturbată (6), în special prin acțiuni anti-inflamatorii și anti-degenerative;
- protejeze și să aibă potențialități de reparare ale genomului modificat (38);
- crească biosinteza ARN-ului ribozomal și proteinelor, și să activeze poliribozomii și reticulul endoplasmic (40, 41);

- ofere protecție mitocondrială și să înlăture deșeurile mitocondriale oxidate (1);
- reconfigureze și să intensifice funcțiunile sistemelor catabolice subcelulare și a celor de reciclare intracelulară și să accelereze distrugerea și eliminarea deșeurilor subcelulare (15, 18).

Controlul anti-îmbătrânire al stresului oxidativ și al protecției mitocondriale

Deși creierul reprezintă numai 2,5 % din greutatea corpului uman, el utilizează aproximativ 17 % din debitul cardiac. În plus, creierul este cel mai aerob organ, producându-și 5/6 din energia sa pe cale aerobă (reacții ale ciclului acidului citric). Pe lângă aceasta, neuronul are cantitatea cea mai mare de mitocondrii, iar mitocondriile reprezintă centralele energetice aerobe ale celulei.

În sistemele biologice, atacul radicalilor liberi, stresul oxidativ și ischemic (supra-producția de specii reactive ale oxigenului - ROS toxice), alături de reducerea/deteriorarea apărărilor anti-oxidante provoacă, mențin și accelerează procesele de îmbătrânire și bolile radicalilor liberi, de ex.: îmbătrânirea patologică, ateroscleroza, bolile neuro-psiice, patologia inflamatorie-degenerativă, cancer etc., (10, 13).

Mitocondriile modificate (alterate, stricate) constituie sursa principală a lipopigmenților (LP) cerebrali și/sau a „gunoiului” subcelular care se acumulează în neuroni/glii/celule endoteliale (39). Axa mitocondrială este de asemenea o legătură comună între stresurile cronice ischemice și oxidative și procesele de îmbătrânire (1, 11).

De aceea, medicina anti-îmbătrânire și medicina anti-stresului oxidativ (produși naturali, nutriceutici, biologici și ortomoleculari) protejează structura și funcția mitocondriilor din creier și constituie soluții efective în terapia geriatrică și cea anti-stres, precum și în promovarea longevității (2, 3, 12, 30).

Reglarea disfuncțiilor de vârstă ale sistemului proteazomal-lizozomal

Una dintre principalele cauze ale disfuncției în legătură cu vârsta sistemului proteazom-lizozomi este reprezentată de acumularea progresivă și stocarea LP în creier (39). LP cerebrali constituie un marker semnificativ în îmbătrânirea post-mitotică normală și patologică (32). În plus, acest „gunoi” biologic subcelular este corelat cu importante stricăciuni neuro-patologice, cauzale și asociate, generând perturbarea homeostaziei neuronale și gliale, precum și multiple deteriorări subcelulare, care au consecințe negative, începând de la funcționarea neuronului până la fiziologia sistemului nervos central - CNS (6).

În consecință, prelucrarea, liza și eliminarea LP (2, 15, 18, 21) se pot constitui într-un mecanism important de restabilire a homeostaziei metabolice celulare și tisulare, precum și ca terapii anti-stres, anti-senescență și de reîntinerire (22). Asemenea terapie protejează, activează, intensifică și diversifică mecanismele cerebrale naturale ale prolongevității. Pe de altă parte, aceste mecanisme importante anti-îmbătrânire - prelucrarea, liza și eliminarea LP - sunt și ar trebui să

fie precedate și urmate de alte acțiuni, mecanisme și efecte de revitalizare subcelulară sinergice (28, 29, 30, 42, 43).

Implementarea stilurilor de viață sănătoasă

Stilul (stilurile) de viață rațională și sănătoasă a ființelor umane are (au) puternice efecte de lungă durată anti-senescență și de reîntinerire (12, 36, 37). În plus, acest nou concept poate avea consecințe benefice și pentru evoluția umană ulterioară.

Cu toate acestea, implementarea stilurilor de viață sănătoase necesită eforturi constante din partea societății și de asemenea din partea indivizilor. Societatea trebuie să facă cunoscută prin toate mijloacele posibile de comunicare avantajele acestei noi strategii pentru sanogeneza umană.

Din punct de vedere psihologic (cognitiv, emoțional și volitiv) populațiile adulte și în vârstă trebuie să parcurgă patru etape (proces) pentru a realiza această strategie de sănătate. Aceste etape sunt: cunoașterea, înțelegerea, acceptarea și aplicarea zilnică (7, 12, 30).

CĂILE METABOLICE CEREBRALE ÎN MEDICINA ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE

Conceptul etio-patogenic și anti-homeostatic: stres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie

În ontogeneză, în timpul dezvoltării și funcționării pe parcursul anilor, ființa umană este în mod continuu supusă la două procese profund negative:

- agresiunea, reprezentată de disstresurile neuro-psiho-sociale și psiho-fizico-chimico-biologice. Acestea pot fi disstresuri permanente, repetitive și cumulative (din punct de vedere temporal), și de asemenea, disstresuri supraacute, acute, subacute, cronice și postcronice (din punct de vedere al manifestării);
- uzura și deteriorarea bio-structurilor din organism - modificări și stricăciuni moleculare-subcelulare-celulare, care se acumulează progresiv (29).

Aceste două procese negative se agravează și se amplifică reciproc, și cauzează alte două procese consecutive: îmbătrânirea accelerată a întregului organism și pluripatologia aferentă.

Interrelațiile temporale negative (simultane și repetitive) între disstres, cu prima fază (de alarmă) și cea de a treia fază (de epuizare) ale sindromului general de adaptare, alături de uzură, senescență și polipatologie determină creșterea vulnerabilității organismelor mai în vârstă și descreșterea adaptabilității lor (27, 29). Stresul oxidativ constituie veriga etio-patogenică și anti-homeostatică cea mai comună în tetrada stres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie, și de asemenea, reprezintă ținta terapeutică în medicina anti-îmbătrânire și științele longevității. (28, 29, 30, 31).

Terapia anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire (3A-SIA T)

În acord cu aceste obiective, noi am inițiat, dezvoltat și urmărit o strategie cauzală (etio-patogenică), care acționează în creier la nivelurile moleculare-subcelulare-celulare. Această strategie este reprezentată de terapia anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire (3A-SIA T).

3A-SIA T este o medicație sinergică neurometabolică și neurovasculară (31). 3A-SIA T are o compoziție complementară (28, 31, 33):

- cu precădere pentru regenerarea anabolică: Hidrooxopirimidin carboxilați / Oxopirolidin acetamide (18,8% - 20,0%), Fructoză (0,6% - 0,7%), Amidă / acid / alcool nicotinic cu eliberare prelungită (4,1% - 5,3%), Litiu (0,025% - 0,033%), Potasiu (2,5% - 2,9%), Magneziu (0,3% - 0,4%), Iod (0,005% - 0,007%), Fosfat monoacid (2,6% - 3,5%);
- în special pentru homeostazie catabolică, curățare și eliminare deșeuri: Fenoxiacetați de aminoetanol / Fenoxiacetamide de aminoetil (31,0% - 33,1%), Metionină (18,0% - 19,1%), Aspartat (9,7% - 10,6%), Fructoză (1,1% - 1,3%), Vitamină B₁ (0,9% - 1,3%), Vitamină B₆ (1,2% - 1,5%), Amidă / acid / alcool nicotinic cu eliberare rapidă (1,1% - 1,3%), Magneziu (1,2% - 1,5%), Zinc (0,3% - 0,7%), Sulfat (0,5% - 1,0%).

Căile metabolice cerebrale utilizate de terapiile anti-îmbătrânire

Pentru funcționarea lui, țesutul nervos are două căi metabolice principale, cu același traseu, dar în direcții (sensuri) opuse. Aceste două rute sunt reprezentate de:

- ruta de import (intrarea și calea de intrare): lumen arteriolar-capilar ⇒ arteriole-capilare ⇒ celule nevrogliale ⇒ neuron;
- ruta de eliminare (calea de ieșire și ieșirea): neuroni ⇒ sistemele nevrogliale ⇒ capilare-venule ⇒ lumen capilar - al venulelor.

Cele două căi (15, 26, 33) sunt utilizate în nutriția și metabolismul gliilor și neuronilor (preluarea nutriceuticelor / anabolicelor și eliminarea cataboliților / deșeurilor), precum și de terapiile anti-îmbătrânire și de reîntinerire, pentru a-și exercita acțiunile, mecanismele și efectele.

Calea de import: capilar ⇒ glie ⇒ neuron

În primul rând factorii neuroactivi de regenerare ai 3A-SIA T activează ariile arteriolare precapilare și capilare, și ameliorează astfel aprovizionarea neuronilor din plasmă cu anaboliți, nutrienți specifici și nutriceutice, conducând la îmbunătățirea hrănirii celulelor nervoase.

Apoi, prin acțiunea asupra celulelor nevrogliale, 3A-SIA T (20, 23, 33):

- ameliorează funcția glială;
- distrug, disociază și dizolvă conglomeratele gliale de LP (Figurile 2 - 10) prin rehidratarea glioplasmei și acțiuni litice asupra LP gliali; și
- optimizarea cooperărilor și interacțiunilor glio-neuronale.

În neuroni, compușii terapeutici ai 3A-SIA T (19, 20, 23, 33):

- intensifică apărarea anti-oxidantă și au acțiuni anti-LP-genetice prin proprietățile lor de curățare;
- cresc ARN ribozomal și ARN total, proteinele solubile în apă și proteinele totale, și stimulează anabolismul cerebral (structural și funcțional), (Figura 1);
- protejează și cresc numărul de mitocondrii sănătoase și constituie un suport pentru metabolismul energetic;
- reglează disfuncțiile proteazom-lizozomale și enzimele conexe;
- rehidratează neuroplasma (descrescută cu înaintarea în vârstă), care este asociată cu îmbunătățirea terapeutică a funcției sistemelor de reciclare subcelulară, inițiază ruperea depozitelor LP neuronale agregate, urmată de vacuolizări, dezintegrări și descreșteri ale LP, precum și reducerea proteinelor insolubile în apă.

Calea de eliminare: neuron $\Rightarrow$ glie $\Rightarrow$ capilar

În celulele nervoase, LP reduși și prelucrați sunt transportați în zonele periferice neurosomale prin transport intracelular (Figura 1), (19, 20, 23, 34).

Transferul neuro-no-gliial al LP procesați este inițiat prin activarea unor arii circumscrise neuro-no-gliale. Apoi, se produce transferul LP neuronali, posibil printr-un proces localizat de exo-endocitoză între neuroni și gliile adiacente (în special microgliile parenchimotoase), (Figurile 2 și 3), (20, 23, 33).

Pe această cale, gliile activate terapeutic (în special microgliile) se transformă în colectori și transportori ai deșeurilor cerebrale, și „gunoiul” este mutat din proximitatea neuronală, prin neuropil, către ariile pericapilare (Figura 4), (20, 22, 23, 33).

Astfel, apare paradoxul microglial. Microgliile, celule cu o rată ridicată de diviziune, au citoplasma lor umplută cu până la 90 % LP (Figura 4). O explicație a acestui paradox este dată de mecanismul glial al colectării și transportului LP neuronal (pe lângă fagocitoza cu degradare a corpurilor apoptotici neuronali). Prelucrarea terapeutică a LP gliali crește în vecinătatea capilară (Figura 5). În final, LP vacuolizați și înalt procesați sunt transferați din zonele pericapilare („piciorușe” gliale, pericite, microglii perivascularare) în capilare și venule (ariile postcapilare), și eliminați împreună cu cataboliții în lumenul capilar (Figura 6), (20, 22, 23, 33, 34).

Mecanismul natural și modul de transport și eliminare al LP este obosit, imperfect și incomplet (Figurile 7 și 9). Prin terapii specifice, acest mecanism poate fi reorganizat într-unul activ, complet și eficient (Figurile 8 și 10). Figurile 8 și 10 arată configurații ultrastructurale foarte modificate ale LP (înalt prelucrate și în descreștere) în comparație cu aspectele electronomicroscopice prezente în Figurile 7 și 9, (20, 33, 34).

FIGURILE 1 - 6. Parcursul LP pe calea neuron → glie → capilar la grupul bătrân stresat (șobolani Wistar, 26,6 luni, deprivare socio-senzorială) la care s-a administrat terapia 3A-SIA T (timp de 2 luni). Creier de șobolan. Hipocamp. Câmp CA3. Stratul celulelor piramidale (22, 31).

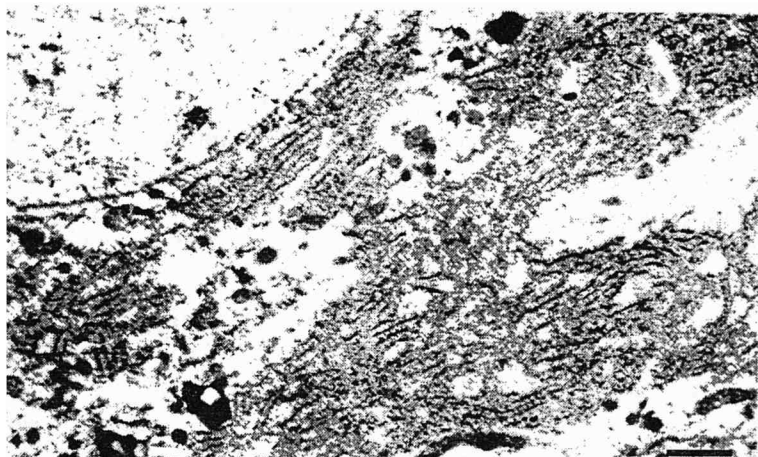


Figura 1. Conglomeratele LP au fost sparte (fărâmate) și vacuolizate (prin acțiunea litică asupra LP neuronal), în timp ce spațiile subcelulare libere rezultate sunt ocupate de suprafețe în extindere cu ribozomi liberi și reticul endoplasmic rugos. Bara: 0,5 μm .



Figura 2. Transferul neurono-gliial intercelular a determinat colectarea LP neuronal (deșeuri subcelulare anterior prelucrate în neuron) în microglia adiacentă (glie parenchimatoasă). Bara: 0,5 μm .

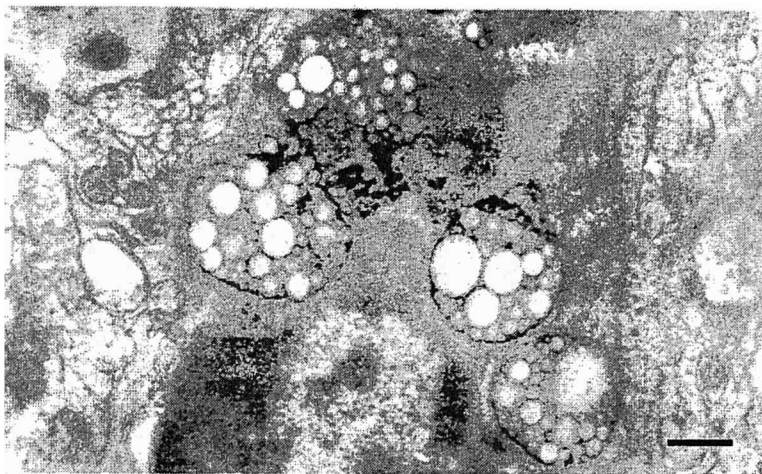


Figura 3. Reziduurile subcelulare acumulate sunt supuse la transformare intra-gliă, inițial prin procese de vacuolizare (activitate litică asupra LP gliali). Bara: 0,5 μm .

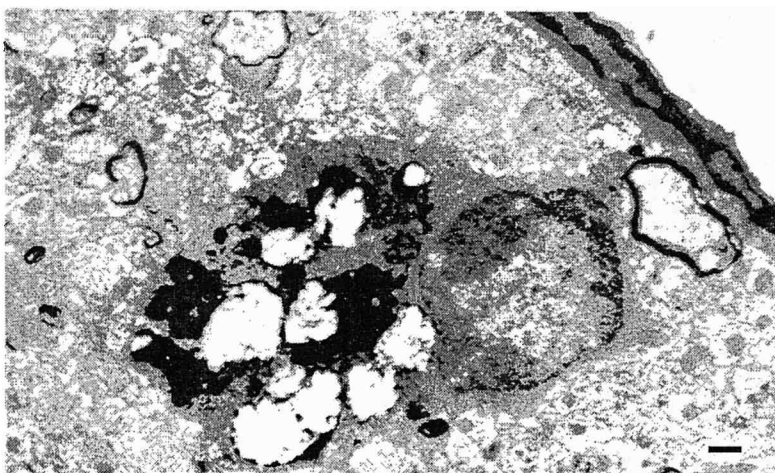


Figura 4. Microglia umplută cu deșeuri subcelulare (care continuă procesul de vacuolizare) migrează către polul vascular al neuropilului. Bara: 0,5 μm .

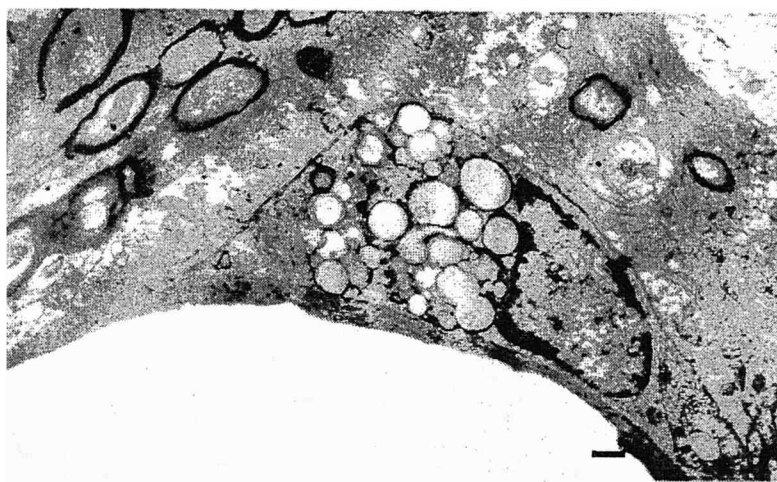


Figura 5. Prin deplasarea celulei nevrogliale, sau prin transfer intercelular glio-glial, gunoiul subcelular (puternic vacuolizat) este depozitat în aria pericapilară (în pericit). Bara: 0,5 μ m.

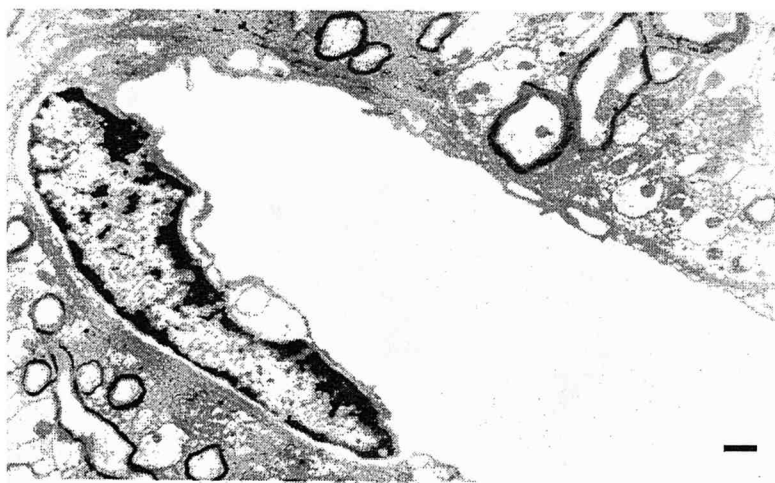


Figura 6. După transportul final al deșurilor subcelulare în celulele endoteliale, urmează procesarea lor prin vacuolizare terminală (acțiune litică asupra LP capilari) și apoi eliminarea în lumenul vascular. Bara: 0,5 μ m.

Imagini comparative cu aspecte structurale total diferite:

FIGURILE 7 și 9. Grup bătrân stresat (șobolani Wistar, 26,6 luni, deprivare socio-sensorială), (21)

FIGURILE 8 și 10. Grup bătrân stresat la care s-a administrat 3A-SIA T timp de 2 luni (21)

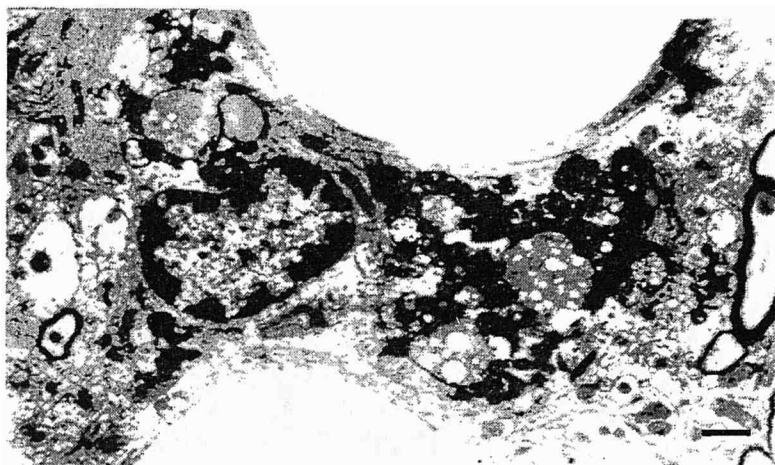


Figura 7. Creier de șobolan. Nucleus anterior hypothalami. Pericit supraîncărcat cu conglomerate tripolare extinse de LP, având structură eterogenă și neprelucrată. Bara: 0,5 μm .

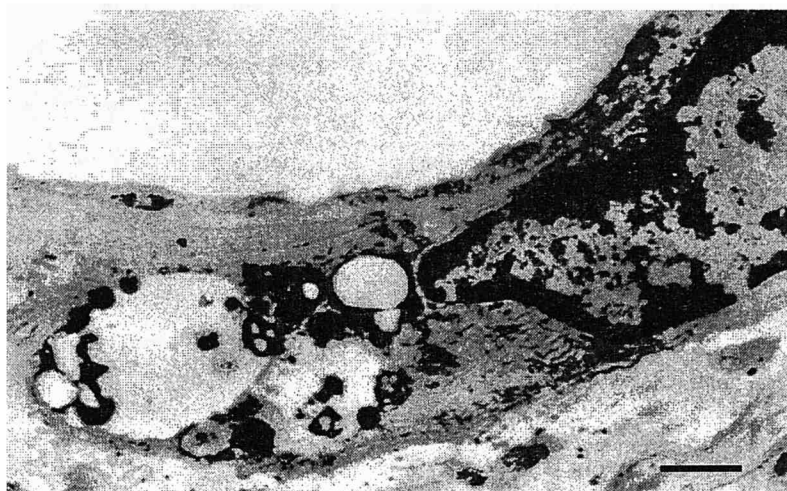


Figura 8. Creier de șobolan. Nucleus anterior hypothalami. Glie pericapilară cu reducere intensă de LP. Configurații structurale tipice de LP înalt prelucrați și de liza puternică a LP. Bara: 0,5 μm .

Imagini comparative cu aspecte structurale total diferite:

FIGURILE 7 și 9. Grup bătrân stresat (șobolani Wistar, 26,6 luni, deprivare socio-sensorială), (21)

FIGURILE 8 și 10. Grup bătrân stresat la care s-a administrat 3A-SIA T timp de 2 luni (21)

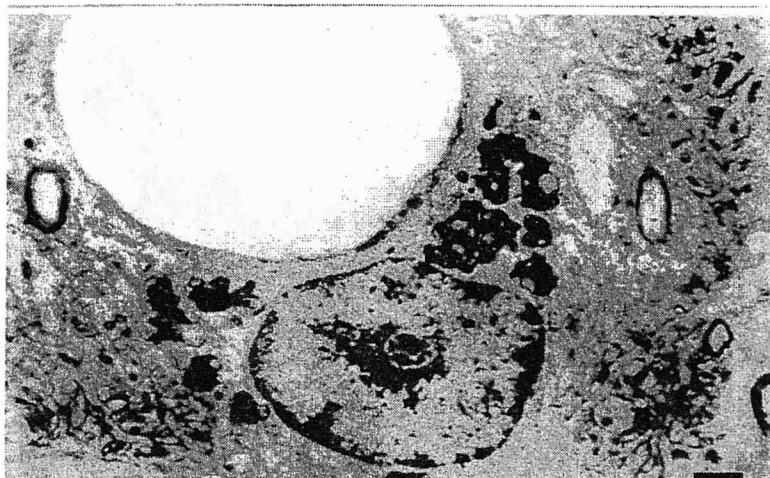


Figura 9. Creier de șobolan. Nucleus reticularis pontis oralis. Pericit supraîncărcat cu mase bipolare întinse de LP, de asemenea, având profiluri structurale eterogene și neprocesate. Bara: 0,5 μm .

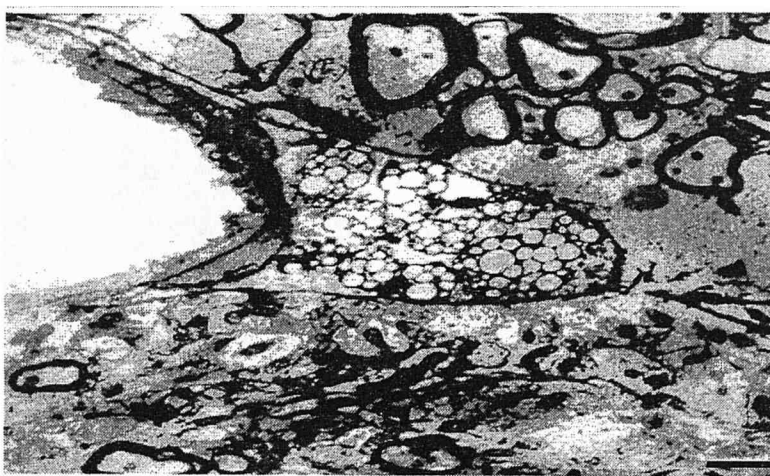


Figura 10. Creier de șobolan. Nucleus reticularis pontis oralis. Aspect ultrastructural al LP foarte diferit (reducere substanțială și prelucrare înaintată), în comparație cu imaginea de mai sus, din Figura 9 (grămezi întinse de LP neprelucrate). Bara: 0,5 μm .

Tabelul 1 rezumă mecanismele subcelulare anti-îmbătrânire ale 3A-SIA T privind reîntinerirea catabolică cerebrală (acțiuni neuronale anti-lipofuscino- / anti-ceroido-formatoare, acțiuni neuronale lipofuscino- / ceroido-litice, transfer neuronar $\Rightarrow$ glial lipofuscină / ceroid, acțiuni gliale lipofuscino- / ceroido-litice, acțiuni capilare de liză a deșeurilor și în final eliminarea capilară a deșeurilor înalt procesate (31).

Tabelul 2 prezintă comparativ rezultatele dinamicii LP (microscopie optică cantitativă) în 13 arii cerebrale selectate la 3 grupuri de șobolani (control-adult, control-bătrân stresat și bătrân stresat tratat cu 3A-SIA T). Terapia anti-îmbătrânire 3A-SIA T, administrată timp de 2 luni, a realizat o foarte puternică descreștere a LP în 5 regiuni SNC, o reducere puternică a LP în alte 5 zone cerebrale și o diminuare moderată a LP în celelalte arii ale SNC (19, 26, 33).

Tabelul 3 arată comparativ datele privind dinamica LP (microscopie electronică cantitativă) în 6 regiuni cerebrale selectate de la 3 grupuri de șobolani (control-bătrân stresat, bătrân stresat tratat cu Meclofenoxat și bătrân stresat tratat cu 3A-SIA T). Terapia anti-îmbătrânire 3A-SIA T, administrată timp de 2 luni, a realizat o descreștere semnificativă (cu diferențe celulare și regionale) a cantității de LP în toate tipurile celulare ale țesutului nervos (neuroni, gлии parenchimotoase, nevroglii perivascularare, celule endoteliale), (21, 23, 26, 33).

STRATEGII ANTI-STRES, ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE, DE REÎNTINERIRE ȘI LONGEVITATE

În creierul mamiferelor, compușii 3A-SIA T își exercită acțiunile anti-îmbătrânire și de reîntinerire, precum și cele de prelucrare și liză ale LP, prin calea vascular-metabolică de la capilare, via celule nevrogliale la neuroni. În plus, componenții 3A-SIA T activează de asemenea și calea inversă în care LP înalți procesați sunt mutați, transportați și eliminați din neuroni, via sistemele gliale în lumenul capilar (26).

Pe lângă aceasta, administrarea pe termen lung a acestor terapii neuroactive are și alte mecanisme, acțiuni și efecte sinergice anti-îmbătrânire și de reîntinerire, și anume contribuie la:

- regenerarea anabolică;
- îmbunătățirea energeticii subcelulare; și
- reglarea catabolismului cu prelucrarea, dizolvarea și eliminarea LP.

Astfel de terapii reprezintă noi posibilități în decelerarea îmbătrânirii cerebrale normale și patologice la nivel molecular și celular, cu creșterea sănătății și longevității neuronale, precum și tratamente alternative și complementare în neuro-psiho-geriatrie (26, 27, 30).

Tabel 1. 3A-SIA T anti-aging subcellular mechanisms in brain catabolic rejuvenation (31)

Levels and actions	Mechanisms and effects
Neuronal anti-lipofuscino / anti-ceroido - poietic actions	• anti-catabolic pluriorganelle neuroprotection (mitochondrial mainly) ➤ by inhibition of the LP formation (wear and tear / age ⊕ ceroid pigments, tertiary lysosomes, old lysosomes, nonfunctional insoluble peroxidated subcellular waste)
Neuronal lipofuscino / ceroido- lytic actions	• breaking up of the aggregated LP conglomerates ➤ by successive disintegration • vacuolation of the nonfunctional insoluble subcellular residues ➤ by solubilization
Neurono → glial lipofuscin / ceroid transfer	• accumulation in the neurosomal peripheral zones of the subcellular garbage previously processed (broken up and vacuolated) ➤ by intracellular transport into the neuron • elimination of the processed subcellular residues from the neuron ➤ by neurono → glial intercellular transfer • collecting of the transferred subcellular waste into the perineuronal glia (particularly into microglia, then into astrocytes and oligodendrocytes) and their intragial processing (vacuolation) ➤ by glial intracellular transport and by solubilization, respectively
Glial lipofuscino / ceroido- lytic actions	• removal of the subcellular residues from the perineuronal glia, their gathering in the pericapillary glia and areas (in the vascular end-feet of astro- and microglia and in the pericytes) and continuation of the intragial processing (vacuolation) ➤ by glial intracellular transport, by glia → glial intercellular transfer or by migration of the microglia towards the vascular pole of the neuropil, and by solubilization, respectively
Capillary wasteo- lytic action	• elimination of the vacuolated subcellular garbage from pericapillary glia and areas, and their accumulation in the endothelial cells ➤ by glia → endothelial intercellular transfer
Capillary highly processed waste elimination	• processing of the transferred subcellular residues (vacuolation) and their removal from the endothelial cells ➤ by solubilization and by their outflow into the capillary lumen, respectively

Tabel 2. Quantitative Light Microscopy (mean $\pm$ S.E.M.). Regional, Age- and Treatment-Dependent Dynamics of the LP/Cell Area (%) in Rat Brain Zones of CA, CO and TO (3A-SIA T) groups (19, 26, 33)

Brain area code	CA group	CO group	TO group	% decrease in TO
Very strong decrease in LP				
1.	2.7 $\pm$ 0.39	15.8 $\pm$ 1.47	8.2 $\pm$ 0.63	48.1
2.	4.1 $\pm$ 0.45	22.3 $\pm$ 1.74	11.7 $\pm$ 0.95	47.5
3.	11.6 $\pm$ 0.79	36.7 $\pm$ 1.94	20.7 $\pm$ 1.67	43.6
4.	9.5 $\pm$ 0.76	34.8 $\pm$ 1.86	18.5 $\pm$ 1.56	46.8
5.	8.8 $\pm$ 0.61	35.3 $\pm$ 1.89	18.6 $\pm$ 1.51	47.3
Strong decrease in LP				
6.	2.3 $\pm$ 0.25	14.4 $\pm$ 1.30	8.7 $\pm$ 0.64	39.6
7.	1.8 $\pm$ 0.38	12.1 $\pm$ 1.46	7.4 $\pm$ 0.58	38.8
8.	3.4 $\pm$ 0.41	24.9 $\pm$ 1.76	16.4 $\pm$ 1.44	34.1
9.	9.2 $\pm$ 0.74	33.6 $\pm$ 1.94	20.9 $\pm$ 1.59	37.8
10.	8.7 $\pm$ 0.67	32.5 $\pm$ 1.83	20.4 $\pm$ 1.66	37.2
Moderate decrease in LP				
11.	3.9 $\pm$ 0.36	20.1 $\pm$ 1.64	14.2 $\pm$ 1.27	29.4
12.	3.1 $\pm$ 0.48	17.6 $\pm$ 1.33	12.8 $\pm$ 1.11	27.3
13.	9.8 $\pm$ 0.83	30.6 $\pm$ 1.73	21.2 $\pm$ 1.70	30.7

Legend	Brain area codes:
• LP = brain lipopigments (lipofuscin and ceroid)	1. Pyramidal cell layer V of precentral motor cerebral cortex
	2. Pyramidal cell layer of CA3 hippocampal field
• CA group = control adult group Wistar rats, 10.5 months	3. Nucleus reticularis tegmenti pontis
	4. Nucleus reticularis pontis caudalis
• CO group = control old stressed group Wistar rats, 26.6 months	5. Nucleus reticularis pontis oralis
	6. Pyramidal cell layer III of postcentral sensory cerebral cortex
• TO group = treated old stressed group with 3A-SIA T Wistar rats, 26.6 months	7. Hypothalamus, nucleus anterior
	8. Purkinje cell layer, Crus II, lobulus ansiformis
	9. Nucleus reticularis ventralis medullae oblongatae
	10. Nucleus reticularis dorsalis medullae oblongatae
All differences in TO group against CO are significant at $p < 0.001$ (ANOVA)	11. Basal ganglia, globus pallidus
	12. Thalamus, nucleus ventralis
	13. Anterior horn cells of cervical spinal cord

Tabel 3. Quantitative Electron Microscopy (mean $\pm$ S.E.M.). Zonal, Cell types, Age- and Treatment-Dependent Dynamics of LP (Volumetric Density - Fraction of the Cell Cytoplasm of LP) in the Rat Brain Regions of CO, MF and TO (3A-SIA T) groups (21, 23, 26, 33)

Brain area code	Group	Type of nerve cell			
		Neurons	Perineuronal glia	Perivascular glia	Endothelial cells
1.	CO	14.3 $\pm$ 1.53	16.2 $\pm$ 1.67	23.3 $\pm$ 1.55	0.3 $\pm$ 0.1
	MF	10.4 $\pm$ 1.38	10.7 $\pm$ 1.20	8.7 $\pm$ 0.69	0.1 $\pm$ 0.0
	TO	7.7 $\pm$ 0.71	6.3 $\pm$ 0.42	4.2 $\pm$ 0.30	0.0 $\pm$ 0.0
2.	CO	18.4 $\pm$ 1.60	22.3 $\pm$ 1.73	26.7 $\pm$ 1.95	0.2 $\pm$ 0.0
	MF	14.7 $\pm$ 1.58	14.5 $\pm$ 1.47	14.6 $\pm$ 1.21	0.0 $\pm$ 0.0
	TO	10.3 $\pm$ 1.44	8.5 $\pm$ 0.64	7.7 $\pm$ 0.74	0.0 $\pm$ 0.0
3.	CO	11.2 $\pm$ 0.95	14.8 $\pm$ 1.11	17.9 $\pm$ 1.42	0.2 $\pm$ 0.1
	MF	9.0 $\pm$ 0.74	12.5 $\pm$ 0.94	14.3 $\pm$ 1.31	0.2 $\pm$ 0.0
	TO	6.5 $\pm$ 0.71	7.0 $\pm$ 0.70	7.2 $\pm$ 0.58	0.0 $\pm$ 0.0
4.	CO	27.1 $\pm$ 2.27	29.4 $\pm$ 3.17	37.6 $\pm$ 4.85	0.3 $\pm$ 0.1
	MF	21.3 $\pm$ 1.93	22.2 $\pm$ 1.98	28.3 $\pm$ 3.22	0.2 $\pm$ 0.1
	TO	15.5 $\pm$ 2.56	15.5 $\pm$ 1.36	17.4 $\pm$ 1.33	0.1 $\pm$ 0.0
5.	CO	25.9 $\pm$ 2.17	28.5 $\pm$ 3.07	31.8 $\pm$ 3.37	0.2 $\pm$ 0.0
	MF	19.8 $\pm$ 2.33	22.8 $\pm$ 2.63	21.3 $\pm$ 3.05	0.0 $\pm$ 0.0
	TO	12.9 $\pm$ 1.00	13.2 $\pm$ 0.87	12.7 $\pm$ 0.96	0.0 $\pm$ 0.0
6.	CO	24.4 $\pm$ 2.00	29.6 $\pm$ 3.27	33.2 $\pm$ 3.31	0.3 $\pm$ 0.1
	MF	20.0 $\pm$ 1.97	20.5 $\pm$ 1.86	21.3 $\pm$ 2.44	0.0 $\pm$ 0.0
	TO	13.3 $\pm$ 0.78	12.8 $\pm$ 0.95	10.7 $\pm$ 0.88	0.0 $\pm$ 0.0

Legend	Brain area codes:	All differences in MF group against CO and TO group against CO and against MF are significant at $p < 0.001$ (ANOVA)
• CO = control old stressed group	1. Precentral motor cortex	
	2. CA3 hippocampal field	
• MF = old stressed group with Meclofenoxate treatment	3. Nucleus anterior hypothalami	
	4. Nucleus reticularis tegmenti pontis	
• TO = old stressed group with 3A-SIA T	5. Nucleus reticularis pontis oralis	
	6. Nucleus reticularis pontis caudalis	

Deși sunt diferite, anumite strategii anti-stress, anti-îmbătrânire, de reîntinerire și pro-longevitate au o serie de acțiuni, mecanisme și efecte homeostatice și adaptative comune la nivelurile moleculare și celulare. Aceste strategii cu mecanisme comune includ:

- diete sănătoase, nutriceutice și factori de regenerare bioactivi (24, 25, 36, 37);
- restricția calorică cu nutriție adecvată (CRAN), (8);
- terapie de activare cerebrală cu antioxidanți, nootropice, activatori neuro-metabolici și neuro-vasculari (30, 31);
- stimulare cognitivă, educarea-învățarea continuă a adultului și bătrânului, antrenarea și gimnastica creierului (7);
- exercițiu regulat, activitate fizică zilnică și exerciții de rezistență (9);
- hormeză - *hormesis*, incluzând stimularea adaptativă și niveluri scăzute de stres (14, 16, 17).

Asocierea acestor terapii produce, amplifică și consolidează sinergic efectele (35), și reprezintă conceptul și strategia cea mai eficientă în profilaxia anti-îmbătrânire, terapie și recuperare, precum și în sanogeneză și medicina pro-longevității (12, 32, 33, 37).

*

Lipopigmenții (LP) cerebrali - lipofuscina și ceroidul - reprezintă un marker semnificativ în îmbătrânirea postmitotică normală și patologică. În plus, acest „gunoi” biologic este conectat la alte modificări neuropatologice, cauzale sau asociate, ca de ex.:

- generarea dezechilibrelor homeostazice neuronale și gliale, și
- multiple deteriorări subcelulare,

cu consecințe negative de la funcționarea neuronului până la fiziologia sistemului nervos central în ansamblu.

De aceea, prelucrarea, liza și eliminarea LP cerebrali reprezintă unul din mecanismele principale:

- ale restabilirii homeostaziei metabolice, celulare și subcelulare; precum și
- al terapiilor anti-îmbătrânire și de reîntinerire.

În consecință, mecanismele cerebrale naturale de prolongevitate sunt protejate, activate, intensificate și diversificate.

Bibliografie selectivă

1. Ames, B. N., Delaying the mitochondrial decay of aging, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 406-411, 2004.
2. Arivazhagan, P., Panneerselvam, C., Alpha-lipoic acid increases Na^+K^+ ATPase activity and reduces lipofuscin accumulation, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 350-354, 2004.
3. Cutler, R. G., Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species, *Ann. New York Acad. Sci.*, 621: 1-28, 1991.

4. Dierick, J.-F., Frippiat, C., Salmon, M., Chainiaux, F., Toussaint, O., Stress, cells and tissue aging, pp. 101-125. In: S. I. S. Rattan (ed.), *Modulating Aging and Longevity*, Kluwer, Dordrecht, NL, 2003.
5. Fülöp, T. Jr., Wórum, I., Csongor, J., Leövey, A., Szabó, T., Pék, G. Y., Zs.-Nagy, I., Effects of centrophenoxine on body composition and some biochemical parameters of demented elderly people as revealed in a double blind clinical trial, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 10: 239-251, 1990.
6. Glees, P., Hasan, M., *Lipofuscin in Neuronal Aging and Disease*, G. Thieme Stuttgart, DE, 1976.
7. Goldman, R., Klatz, R., Berger, L., *Brain Fitness. Anti-Aging Strategies for Achieving Super Mind Power*, Broadway Books-Random House, New York, NY, 1999.
8. Goto, S., Takahashi, R., Araki, S., Nakamoto, H., Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism, *Ann. New York Acad. Sci.*, 959: 50-56, 2002.
9. Goto, S., Radák, Z., Nyakas, C., Chung, H. Y., Naito, H., Takahashi, R., Nakamoto, H., Regular exercise. An effective means to reduce oxidative stress in old rats, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 471-474, 2004.
10. Harman, D., Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span, *Ann. New York Acad. Sci.*, 717: 1-15, 1994.
11. Harman, D., Free radical theory of aging, pp. 15-31. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.) *The Science of Anti-Aging Medicine, 2003 Update*, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) Publications, Chicago, IL, 2003.
12. Klatz, R., Goldman, R. (eds.), *The New Anti-Aging Revolution. Stopping the Clock for a Younger, Sexier, Happier You !*, Basic Health Publ., North Bergen, NJ, 2003.
13. Lee, H. K., DiMauro, S., Tanaka, M., Wei, Y.-H. (eds.), *Mitochondrial Pathogenesis. From Genes and Apoptosis to Aging and Disease*. Ann. New York Acad. Sci., vol 1011, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
14. Minois, N., Rattan, S. I. S., Hormesis in aging and longevity, pp.127-137. In: S. I. S. Rattan (ed.), *Modulating Aging and Longevity*, Kluwer, Dordrecht, NL, 2003.
15. Nandy, K., Experimental studies on centrophenoxine in aging brain, pp. 247-260. In: K. Nandy (ed.), *Geriatric Psychopharmacology*, Elsevier / North-Holland, New York, NY, 1979.
16. Rattan, S. I. S., Mechanisms of hormesis through mild heat stress on human cells, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 554-558, 2004.
17. Rattan, S. I. S., Principles and practice of hormesis as an aging intervention. In: S. I. S. Rattan (ed.), *Aging Interventions and Therapies*, World Scientific, Singapore, 365-377, 2005.

18. Riga, S., Riga, D., Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats, *Brain Res.*, 72: 265-275, 1974.
19. Riga, S., Riga, D., Antagonic-Stress: a therapeutic composition for deceleration of aging. I. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by light and fluorescence microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 217-226, 1994.
20. Riga, D., Riga, S., Antagonic-Stress: a therapeutic composition for deceleration of aging. II. Brain lipofuscinolytic activity demonstrated by electron microscopy, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 19(S4): 227-234, 1994.
21. Riga, D., Riga, S., Bădilă, V., Accelerated lipofuscino- and ceroidolysis by Meclofenoxate and Antagonic-Stress in the brain tissue, *1st World Congress on Stress*, Bethesda, MD. October 4-7, 1994, Program and Abstracts. Abstarct no. 208, p. 71, 1994.
22. Riga, D., Riga, S., Brain lipofuscinolysis and ceroidolysis - to be or not to be, *Gerontology*, 41(S2): 271-280, 1995.
23. Riga, S., Riga, D., An antistress and antiaging neurometabolic therapy. Accelerated lipofuscinolysis and stimulated anabolic regeneration by the Antagonic-Stress synergistic formula, pp. 535-550. In: G. P. Chrousos, R. McCarty, K. Pacák, G. Cizza, E. Sternberg, P. W. Gold, R. Kvetňanský (eds.), *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 771, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1995.
24. Riga, S., Riga, D., Synergistic multitherapy as rational strategy in aging: multifactorial process, p. 477. In: D. Harman, R. Holliday, M. Meydani (eds.), *Towards Prolongation of the Healthy Life Span. Practical Approaches to Intervention*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 854, New York Academy of Sciences, New York, NY, 1998.
25. Riga, D., SENS acquires SENSE: present and future anti-aging strategies. *J. Anti-Aging Med.*, 6: 231-236, 2003.
26. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Regenerative medicine: Antagonic-Stress® therapy in distress and aging. I. Preclinical synthesis - 2003, pp. 396-400. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.
27. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Prolongevity medicine: Antagonic-Stress® drug in distress, geriatrics and related diseases. II. Clinical review - 2003, pp. 401-405. In: A. D. N. J. de Grey (ed.), *Strategies for Engineered Negligible Senescence. Reasons Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1019, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2004.

28. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Protective and cerebral activating therapies with anti-stress, anti-impairment and anti-aging actions, pp. 64-69. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*. Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
29. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Romanian priorities in the biology of stress and regenerative medicine, pp. 69-75. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*. Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
30. Riga, S., Riga, D., Prelipceanu, D., Mihailescu, R., Schneider, F., Romanian priorities in stress therapy and longevity medicine, pp. 75-81. In: E. Sorel, D. Prelipceanu (eds.), *Images of Psychiatry - Romania. 21st Century Romanian Psychiatry*, Ed. Infomedica, București, RO, 2004.
31. Riga, D., Riga, S., *Anti-stress, anti-impairment and anti-aging drug and process for manufacturing thereof (Antagonic-Stress® drug)*, Patent Cooperation Treaty (PCT) International Registration PCT/RO 94/00003 and International Patent Publication PCT/WO 95/33486, World Intellectual Property Organization (WIPO), Geneva, Switzerland, 1994-1995; AU Pat. 1998; Eur. Pat. 1999; KR Pat. 1999; RU Pat. 2000; US Pat. 2001; CN Pat. 2001; CA Pat. 2002; JP Pat. 2003; BR Pat. 2005.
32. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Lipofuscin and ceroid pigments: markers of normal and pathological brain aging, pp. 213-222. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2006.
33. Riga, D., Riga, S., Hălălău, F., Schneider, F., Neuro-glial mechanisms in brain protection, aging deceleration, and neuro-psycho-longevity, pp. 223-235. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine, Chicago, IL, 2006.
34. Riga, S., Riga, D., Schneider, F., Hălălău, F., Processing, lysis and elimination of brain lipopigments in rejuvenation therapies, pp. 383-387. In: S. Rattan, P. Kristensen, B. F. C. Clark (eds.), *Understanding and Modulating Aging*, Ann. New York Acad. Sci., vol. 1067, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2006.
35. Rosenfeldt, F., Miller, F., Nagley, P., Hadj, A., Marasco, S., Quick, D., Sheeran, F., Wowk, M., Pepe, S., Response of the senescent heart to stress. Clinical therapeutic strategies and quest for mitochondrial predictors of biological age, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1019: 78-84, 2004.
36. Simopoulous, A. P. (ed.) *Nutrition and Fitness 1. Obesity, the Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Cancer*, Karger, Basel, CH, 2005.
37. Simopoulous, A. P. (ed.) *Nutrition and Fitness 2. Mental Health, Aging, and the Implementation of a Healthy Diet and Physical Activity Lifestyle*. Karger, Basel, CH, 2005.

38. Sitte, N., von Zglinicki, T., Free radical production and antioxidant defense: a primer, pp. 1-10. In: T. von Zglinicki (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer Academic, Dordrecht, NL, 2003.
39. Terman, A., Brunk, U. T., Aging and lysosomal degradation of cellular constituents, pp. 233-242. In: T. von Zglinicki (ed.), *Aging at the Molecular Level*, Kluwer Academic, Dordrecht, NL, 2003.
40. Zs.-Nagy, I., Nagy, K., Zs.-Nagy, V., Kalmár, Á., Nagy, É., Alterations in total content and solubility characteristics of protein in rat brain and liver during ageing and centrophenoxine treatment, *Exp. Gerontol.*, 16: 229-240, 1981.
41. Zs.-Nagy, I., Semsei, I., Centrophenoxine increases the rates of total and mRNA synthesis in the brain cortex of old rats: an explanation of its action in terms of the membrane hypothesis of aging, *Exp. Gerontol.*, 19: 171-178, 1984.
42. Zs.-Nagy, I., Centrophenoxine as OH[•] free radical scavenger, pp. 87-94. In: J. Miquel, A. T. Quintanilha, H. Weber (eds.), *CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine*, vol. 2., CRC Press, Boca Raton, FL, 1989.
43. Zs.-Nagy, I., Pharmacological interventions against aging through the cell plasma membrane. A review of the experimental results obtained in animals and humans. *Ann. New York Acad. Sci.*, 959: 308-320, 2002.

Capitolul 12. STILURI DE VIAȚĂ PRO-LONGEVITATE

Memento mori

(Adu-ți aminte de moarte).

Salutul călugărilor trapiști

membri ai unui ordin călugăresc catolic,
înființat în 1664 în Normandia (Franța),
care aveau reguli de viață foarte austere

SĂNĂTATE ȘI BOALĂ

De la sănătate la boală

Un corp sănătos este ca o casă de vacanță.

Un corp bolnav este ca o temniță.

Francisc Bacon (1561-1626)

filozof și om politic englez

Organizația Mondială a Sănătății (OMS, WHO) a definit **sănătatea** ca un **fenomen dual**:

- starea completă de bine din punct de vedere biologic (fizic-somatic), psihic (mental) și social,
- și nu numai absența bolii (patologiei), disfuncționalității și/sau infirmității (invalidității).

În acest fel, starea de sănătate indică funcționarea eficientă a organismului (a structurilor sale normale) de la nivel microcelular la nivel macrosocial. Ea semnifică capacitatea individului de a răspunde operativ și adaptativ la variațiile și modificările externe (disstresorii) și, în același timp, de a păstra în limite normale prin homeostazie și alostazie integritatea și structuralitatea organismului.

În USA, definirea **stării de sănătate** cuprinde 3 mari componente (11, 28):

- **promovarea sănătății**, care necesită:
 - aplicarea strategiilor de reducere a factorilor de risc și a stilurilor de viață nocive, anti-sanogenetice și pro-patologice prin evitarea fumatului, alcoolului, amestecurilor de alcool și medicamente etc.
 - în paralel cu introducerea și adoptarea unor obiceiuri alimentare sănătoase, a activității fizice regulate și a unei gândiri pozitive;
- **protecția sănătății**, care include strategiile pentru modificarea factorilor de risc ai sănătății, sociali și de mediu, ca de exemplu - controlul radiațiilor și agenților toxici, controlul agresiunii și prevenirii accidentelor;
- **prevenirea bolilor**, care semnifică strategiile de menținere și îmbunătățire a sănătății, prin îngrijirea medicală, precum controlul periodic al hipertensiunii și imunizările.

Boala este opusul, antiteza stării de sănătate, fiind definită ca o condiție anormală (patologică) a organismului ce modifică (deteriorează) buna sa funcționare și are un răsunet negativ asupra componentelor structurale ale individului.

Factorii care determină starea de boală sunt extrem de numeroși și foarte diferiți. Progresul științific și tehnologic din ultimul secol a identificat o multitudine dintre agenții cauzali ai bolilor, mecanismele lor de acțiune și pentru o bună parte dintre ei și terapiile eficiente.

Factorii (f.) cauzali ai stării de boală pot fi grupați în:

- f. intrinseci, de ex. f. (defectele) genetice, deficiențele nutriționale;
- f. extrinseci, de ex. f. infecțioși, f. poluanți, accidente-traumatisme, f. psiho-sociali;
- f. micști (o combinație dintre f. intrinseci și f. extrinseci), caracteristici pentru declanșarea multor afecțiuni.

Avantajul omului contemporan este dat de progresul civilizației și de cunoașterea și aprofundarea cunoștințelor despre sănătate și boală. Cunoașterea factorilor (f.) declanșatori, f. de risc, f. etiologici, f. asociați, f. agravanți permite construirea conceptuală a unei atitudini profilactice și de protecție în promovarea sănătății, atât la nivel individual cât și la cel de grup micro/macrosocial și de națiune. Astfel, parcursul de la sănătate la boală se poate schimba cu drumul de la boală la sănătate și pro-longevitate.

Percepția păstrării stării de sănătate

Interesul pentru sănătate este enorm.

Cunoștințele despre sănătate sunt mediocre.

Comportamentul față de sănătate este mizerabil.

Christian Morgenstern (1871-1914),
poet și filozof german

Stufen: Eine Entwicklung in
Aphorismen und Tagebuch-Notizen
(Colecție de aforisme,
publicată postmortem în 1918)

Dacă faci planuri pentru un an
seamănă orez.

Dacă faci planuri pentru zece ani
plantează pomi.

Dacă faci planuri pentru toată viața
educă o persoană.

Proverb chinezesc

Cunoștințele privind promovarea și protecția sănătății (mediocre în 1918, conform aforismului menționat) sunt acum în mare parte definite și în continuă dezvoltare. Teoriile, cercetările, rezultatele sunt în general cunoscute, dar nu totdeauna sunt acceptate (însușite) și aplicate (puse în practică) la nivel individual și populațional (de marea masă de oameni). În acest domeniu politicile medicale și educația sanitară a populației sunt încă la început, iar rezultatele sunt modeste.

Cu toate descoperirile și eforturile făcute în cunoaștere în general și în bio-medicină în special, comportamentul individului față de propria sănătate, care practic este bunul său cel mai de preț a rămas la nivelul de acum 100 de ani, adică este mizerabil (vezi primul adagiu). De altfel, încă din antichitate filozoful și scriitorul **Lucius Annaeus Seneca** (4 î.d.Hr. - 65 d.Hr.) atrăgea atenția asupra obiceiurilor profund ne-sanogenetice: *Omul nu moare, ci se omoară*.

Din această cauză, dacă ne-am făcut planuri pentru toată viața (vezi proverbul mai sus menționat) este necesar ca în viața de zi cu zi să implementăm practicile de sănătate și longevitate și să ne educăm sanogenetic. Aceasta presupune în plus și renunțarea la stilurile ne-sanogenetice, adică ruperea de trecut.

Obținerea și menținerea sănătății

<i>Vrei sănătate? Ține-această normă:</i>	<i>Nu sta flămând. Stomacul nu se-ndoapă.</i>
<i>Să nu mănânci de nu ți-e foame. Cată</i>	<i>Nu-ți amâna, nici nu grăbi ieșirea,</i>
<i>Să nu cinezi. Să-ți fie mestecată</i>	<i>Bea cu măsură vin și multă apă.</i>
<i>Mâncarea, și să aibă simplă formă.</i>	<i>Nu sta cu burta sus, adus din spate.</i>
<i>Când leacuri iei - greșeala e enormă!</i>	<i>Când faci mișcări, să nu te-ntreci cu firea,</i>
<i>Evită atmosfera grea, stricată,</i>	<i>Întinde-ți noaptea-nvelitori bogate.</i>
<i>Și somnul ziua, furia turbată,</i>	<i>Odihnă și în minte veselie.</i>
<i>Și orișicând poziția diformă.</i>	<i>Fugi de desfrâu. Dieta lege fie.</i>

Leonardo Da Vinci (1452-1519),
pictor, sculptor, arhitect, muzician,
inginer, matematician, om de știință
și filozof italian

Pentru obținerea și menținerea sănătății trebuie conștientizat și aplicat permanent și periodic un comportament pro-sanogenetic. Acesta va conduce la adoptarea unor stiluri de viață bune și foarte bune (*good life styles, best life styles*), care prin derularea lor vor permite o sănătate robustă, competitivă și pe termen lung.

Rezultatele vor fi pe măsură, dar nu imediate.

Stiluri de viață, comportamente și acțiuni anti-sanogenetice, de accelerare a senescentei și de favorizare a îmbolnăvirilor, care au fost trăite și aplicate pe perioade îndelungate (ani și zeci de ani) au lăsat multiple „amprente” negative stabile asupra structurii și funcționării organismului.

Corectarea lor nu se poate realiza brutal și într-o perioadă scurtă de timp (în câteva zile sau luni). Trebuie o activitate conștientă, zilnică, perseverentă și continuă de a elimina obiceiurile anti-sanogenetice și de a introduce, aplica și obișnui organismul cu obiceiuri pro-sanogenetice. Atitudinea pro-sanogenetică pe termen lung (ani și zeci de ani) va contribui la corectarea dezechilibrelor și va avea puternice efecte anti-îmbătrânire și pro-longevitate.

SCHIMBAREA

Necesitatea opțiunilor corecte

*Un învingător este
suficient de mare să-și recunoască greșelile
suficient de deștept să profite de pe urma lor, și
suficient de puternic să le îndrepte*

John C. Maxwell (n. 1947),
scriitor, formator de opinie

Cu speranța că cele scrise vor fi citite, înțelese, dar mai ales acceptate și aplicate în viața zilnică în special de cei cărora li se adresează cu prioritate, menționăm cuvintele înțelepte ale lui **Saadi** (pe numele adevărat **Muslih-ad-Din**, 1213-1292 d. Hr.), clasic al literaturii persane și tadjice, una dintre personalitățile cele mai originale ale culturii iraniene: *Noi am dat povește la locul potrivit și am pierdut pentru aceasta câțeva vreme; dacă nu va fi pe gustul urechii unora, ce să-i faci - datoria solului este de a da de veste și numai atât.*

Cu alte cuvinte:

- *it's time for changing*, și
- *it's never too late*

Înțelegerea, conștientizarea și acceptare necesității opțiunilor corecte reprezintă primul pas.

Înlocuirea opțiunilor greșite cu cele corecte

*Cel care iese învingător din lupta cu ceilalți este puternic,
dar cel care câștigă o bătălie cu sine însuși este atotputernic*

Laozi - Lao Tse, Lao Tzu, Lao Zi, Laotze (sec. VI î.d.Hr),
filozof din China antică, întemeietorul Taoismului (daoismului)

Urmează atitudinea (*the attitude is everything*), adică cel de al doilea pas, cea de a doua etapă.

Ea reprezintă înlocuirea (și nicidecum corectarea):

- opțiunilor stilurilor de viață greșite, rele (*wrong, bad life styles*), care sunt incapacitante, anti-sanogenetice, pro-senescență și anti-longevitate, cu
- opțiunile (stilurile) de viață corecte, bune (*correct, good life styles*), care sunt eficiente, pro-sanogenetice, anti-îmbătrânire și pro-longevitate.

Pentru aceasta trebuie să câștigăm bătălia cu noi-înșine (ceea ce este dificil, dar nu imposibil) și anume să ne planificăm și să aplicăm cu periodicitate zilnică pe tot parcursul vieții comportamente de medicină preventivă și sanogenetice (6).

Problema este însă foarte complexă, deoarece în societatea contemporană, atingerea unei vârste înaintate în deplină sănătate fizică și psihică reprezintă în esență o problemă triplă, de civilizație, de cultură și opțiune personală:

- de civilizație, în sensul condițiilor de viață pe care societatea le crează și le oferă individului, pentru asigurarea unui mod de trai cât mai adaptat cerințelor sale;
- de cultură, după cum fiecare individ știe și vrea să folosească aceste condiții pentru a-și asigura un mod de viață cât mai rațional, echilibrat și igienic;
- de opțiune individuală prin găsirea forței și motivației de a face schimbarea.

Din nefericire, ca un rezultat al distorsionărilor în civilizația și în cultura actuală, indivizii preferă opțiunile nesănătoase (anti-sanogenetice) în locul celor raționale (sanogenetice). Astfel, stresorii prin diversificarea lor cantitativă, calitativă și în intensitate, alături de distorsiunile civilizației și culturale determină stiluri de viață (*life styles*) defectuoase, care prin permanetizare conduc la **boli ale stilului de viață - diseases of the life style** - și la cronicizarea lor (13).

Obiectivele înlocuirii obiceiurilor nesănătoase sunt obținerea **elementelor stării pozitive de sănătate**, adică starea de bine (*well-being*) și o **bună condiție fizică (fitness)**, care împreună se caracterizează prin cei **4S sanogenetici (Strenght, Stamina, Suppleness and Skills)**, respectiv vigoare (tărie, putere, forță), vitalitate (robustețe, rezistență la oboseală), acomodabilitate (adaptabilitate) și îndemânare (14).

La cei 4S sanogenetici se poate ajunge prin restructurarea cu eliminarea în final a modului de viață nerațional, caracterizat și el de altfel, de asemenea prin **4S**, dar **anti-sanogenetici: Supraalimentație, Sare, Sedentarism și Stres**.

Înlocuirea opțiunilor se poate realiza la nivel de individ, grup sau populație. Un exemplu de program de sănătate populațională este cel aplicat în regiunea Baden-Württemberg la o populație de 9,3 milioane de locuitori și intitulat „7 contra 7”, program care ar putea fi aplicat și în România (13).

Acest program populațional a fost aplicat în Germania ca parte a **Programului de intervenție în Bolile Netransmisibile în Țările Integrate (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme - CINDIP)**, inițiat de Oficiul Regional European al Organizației Mondiale a Sănătății. Cele 7 măsuri inițiale au fost:

- 1 - nefumători (care nu au fumat niciodată sau cei care s-au lăsat de fumat);
- 2 - alcool (moderat);
- 3 - grăsimi (cele obișnuite, moderat);
- 4 - calorii (în raport cu necesitățile);
- 5 - sare (moderat);
- 6 - stres (combatere);
- 7 - inactivitate fizică (a fi mai activ).

Cele 7 boli țință, care s-au redus semnificativ în urma aplicării programului, au fost:

- 1 - infarct miocardic;
- 2 - accident vascular cerebral;
- 3 - hipertensiune arterială;
- 4 - perturbări ale circulației extremităților inferioare;
- 5 - dereglări metabolice (niveluri sangvine ridicate de colesterol, glucoză, acid uric);
- 6 - suferințe hepatice;
- 7 - patologie osteo-articulară (13).

O serie de obiceiuri și deprinderi sănătoase (tot în număr de 7), considerați și indicatori fideli ai longevității, contribuie semnificativ la prelungirea vieții active și la extinderea calității vieții, precum și la scăderea ratei mortalității și morbidității. Acestea sunt:

- 1 - program de exerciții fizice de intensitate medie, zilnic;
- 2 - micul dejun consistent, în fiecare zi;
- 3 - gustările între mese evitate;
- 4 - atingerea și menținerea unei greutate optime;
- 5 - a nu fuma;
- 6 - a nu consuma alcool;
- 7 - somn suficient, cel puțin 7 - 8 h / 24h (1, 2, 4, 8).

PRINCIPII DE VIAȚĂ PRO-SANOGENETICE ȘI PRO-LONGEVITATE

*Faulty genetics loads the gun,
lifestyle pulls the trigger*

Dr. Lamont Murdoch from
Loma Linda University School of Medicine

Mișcarea, activitatea (exercițiul) fizic

Vechiul și mereu actualul dicton *Mens sana in corpore sano* (Minte sănătoasă într-un corp sănătos), **Decimus Iunius Iuvenalis** (aprox. 60-aprox. 135

d.Hr., poet satiric roman) subliniază necesitatea și simultaneitatea dualității sanogenetice: atât a psihicului cât și a trupului.

Binomul îmbătrânire ⇔ distres își manifestă **nocivitatea** și prin reducerea sau lipsa de mișcare (**hipokinezie**) a individului.

Înaintarea în vârstă, la care se asociază reacțiile mal-adaptative de răspuns (lipsa de activitate fizică și obezitatea) determină **modificări majore ale sistemului muscular și a celui osteo-articular**: diminuarea masei și funcției musculare (sarcopenia), osteoporoza cu mărirea incidenței fracturilor, modificări inflamatorii și alte consecințe negative determinate de stresul oxidativ, care le accentuează pe cele involutive și degenerative.

În plus, deși reacțiile la distres pregătesc organismul pentru activitatea fizică prin mobilizare metabolică și cardiovasculară, individul datorită contextului vieții moderne, fiind sedentar, nu efectuează descărcarea somatomotorie consecutivă stresului. În acest fel, organismul este supus unor încordări și tensiuni psihofiziologice și vegetative suplimentare, stări conflictuale ce survin deseori în activitatea predominant statică a omului contemporan (7) și mai ales a omului în vârstă.

În acest context, **adaptarea unui program de exerciții fizice de intensitate medie și practicarea lor cu regularitate, zilnic devine un obicei sănătos (sanogenetic) - profilactic, terapeutic și de recuperare, cu influențe pozitive demonstrate - anti-stres, anti-uzură și anti-îmbătrânire**, determinând creșterea longevității active și a calității vieții. Adevăruri de altfel cunoscute, dar numai parțial utilizate: *Activitatea fizică pune zăvor bătrâneții și o împiedică să intre în casă*, **Aristofan** (aprox. 446-aprox. 386 î.d.Hr.), poet dramatic grec, cel mai de seamă comic al antichității; *Dacă practici exercițiile fizice nu ai nevoie să recurgi la ajutorul medicamentelor*, **Abu Ali Ibn-Sina**, latinizat Avicenna (aprox. 980-1037 d.Hr.), filozof și medic tadjic-persan.

Motivația și perseverența în acest demers trebuie conștientizate și aplicate de persoana în vârstă prin activarea și reconstrucția psihicului său. Plimbările și mersul pe jos seara într-o atmosferă nepoluată pot fi un început. Ele trebuie să fie urmate de implicarea mai mare în activitățile casnice ale familiei și de un program de exerciții fizice moderate, introduse și efectuate progresiv, până la 20-30 minute zilnic.

Rezultatele vor fi benefice, pe măsura eforturilor depuse, de la nivel biologic molecular - subcelular la nivel de organ, sistem și organism. Astfel, exercițiile fizice desfășurate cu moderație și în mod regulat (periodic) descresc alterările ADN-ului, cresc repararea ADN-ului și rezistența proteinelor împotriva stresului oxidativ și radicalilor liberi în mușchii scheletici ai șobolanilor bătrâni (9, 26). La nivel de individ, activitatea fizică crește masa și puterea musculară, îmbunătățește funcționarea sistemului cardiovascular și ameliorează procesele cognitive (5, 16).

Activarea și reconstrucția psihică

În conformitate cu același aforism *Mens sana in corpore sano* și deoarece **individul este un organism bio-psiho-social**, omul în vârstă trebuie să **îmbine armonios reconstrucția sa biologică cu cea psihică**, ele de altfel potențându-se sanogenetic reciproc. De aceea, va înlocui nepăsarea și neglijența cronică față de propriul organism cu o preocupare sanogenetică continuă față de acesta și va deveni responsabil (se va responsabiliza) pentru propria lui sănătate fizică și psihică. Posibilități sunt multiple: de la urmărirea programelor de radio - televiziune, citirea zilnică de ziare, reviste, cărți (cu discuții și aprecieri asupra celor văzute, citite și auzite), la activități ce stimulează gândirea și logica (jocul de șah), preocupări și responsabilități intelectuale (legate sau nu de profesiunea avută înainte de pensionare). Vârstnicul poate și trebuie să efectueze această **reconstrucție psihică**, chiar în lipsa unui cadru instituționalizat, social și organizatoric (20).

Activarea și reconstrucția psihică se materializează la nivelul creierului prin **reconstrucție neuro-biologică și psiho-nervoasă**: activare neuro-metabolică și neuro-vasculară, stimularea factorilor neurotrofici și a factorilor de creștere neuronală, activarea celulelor stem (embrionare) din creier, îmbunătățirea regenerării la nivel macromolecular și subcelular, inducerea plasticității (neo-construcția) celulelor nervoase, mărirea numărului de spini dendritici și formarea de noi sinapse (contacte noi între neuroni), mobilizarea unor rezerve structurale și funcționale nervoase (20).

Faptul că **sistemul nervos central se construiește și reconstruiește în relație directă cu activarea psihică**, chiar la vârste înaintate este demonstrat prin longevitatea biologică și profesională (creație) a intelectualilor. Eficiența sanogenezei anti-îmbătrânire și anti-stres prin activare și reconstrucție psihică a fost certificată extrem de elocvent prin viața și opera filozofului, savantului și scriitorului german Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832 d.Hr.). Datorită utilizării permanente în regim de activare, creierul său s-a mărit în volum și a crescut în greutate și după vârsta de 70 ani. În planul creației, activarea psihică s-a materializat prin prolificitate și valoare: „Faust”, capodoperă și sinteză a geniului său, a început-o la 59 ani și a terminat-o la 70 ani.

Conceptul de activare - reconstrucție psiho-nervoasă a fost definit extrem de sugestiv în plan neuro-biologic de Swaab, 1991: *use it or lose it (folosește structurile nervoase, neuronii sau îi pierzi)*, (27). El reprezintă actualizarea și dezvoltarea Legii nr. 1 (*legea exersării și neexersării*) a lui Jean Baptiste Pierre Antoine de Monet de LAMARCK (1744-1829), naturalist francez, sintetizată în lucrarea sa principală *Philosophie zoologique*, apărută la Paris în 1809: *La orice animal care nu a atins limita dezvoltării sale, utilizarea mai frecventă și mai de lungă durată a unui organ oarecare întărește treptat acest organ, îl dezvoltă, îl mărește și-i comunică o forță proporțională cu durata utilizării lui, pe când*

neutilizarea continuă a organului îl slăbește treptat, îl face să decadă, îi diminuează progresiv însușirile, în sfârșit, îl face să dispară. Ca replică educațională a conceptului s-au dezvoltat strategiile de educație a adultului și vârstnicului, de educație permanentă, de educație continuă, care în plan neuro-biologic și psiho-biologic măresc vitalitatea creierului și promovează starea de sănătate mintală (19).

Noțiunea de activare și reconstrucție psihică este de asemenea foarte sugestiv definită într-o veche sentință latină: *Mens homini discendo alitur et cogitando* (*Mintea omului se hrănește învățând și gândind*).

Alimentația sanogenetică

Având în vedere că, în mare măsură suntem ceea ce mâncăm, ceea ce gândim și ceea ce facem, alimentația omului în vârstă trebuie să fie echilibrată cantitativ - ca număr de mese, diversificată calitativ - ca principii alimentare de bază și bogată în substanțe naturale de protecție (17). Alimentația este un proces voluntar și conștient, și de aceea educabil, fapt pentru care stă în puterea omului să părăsească versantul patogenetic și să se înscrie pe cel sanogenetic, profilactic.

În sinteză, **alimentația sanogenetică (hrana inteligentă, stilul de hrănire sănătos) și alimentația „medicament”** anti-îmbătrânire și anti-stres **respectă regulile:** moderației (evitând sub- și supra-alimentația), varietății, adaptării (individualizării), progresivității, eliminarea alimentației patogenetice și constanța hranei saogenetice (12).

Eliminarea alimentelor nocive și a obiceiurilor greșite (care produc așa-numitele „boli ale civilizației”) cuprinde:

- alimentele prelucrate, rafinate, artificializate, concentrate, conservate - cu peste 1500 de aditivi chimici alimentari (conservanți, stabilizatori, reglatori de aciditate, aromatizanți, coloranți, îndulcitori, agenți de afânare, de hidratare etc.) și gătit cu ulei prăjit etc.;
- alimente cu densitate calorică mare (grăsimi animale, grăsimi vegetale rafinate + conservante - ulei; glucide simple rafinate - zahăr; băuturi alcoolice etc.);
- alimente care devin toxice prin chimizare suplimentară, consum îndelungat și excesiv (margarina - ulei vegetal hidrogenat la 150°C sub catalizator de nichel provoacă ateroscleroză și alterează imunitatea; supele concentrate - conțin glutamat de sodiu, neurotoxic care provoacă boli degenerative ale creierului; băuturi răcoritoare - conțin aspartan și acid citric care alterează imunitatea; mezelurile - sunt conservate cu glutamat de sodiu, neurotoxic și cu nitriți și nitrați cancerigeni; cât și gemurile; muștarul; carnea roșie; zahărul rafinat; sarea etc.).

Permanența hranei sanogenetice (alimentației terapeutice, hrană naturală - biologică, alimentație de protecție contra bolilor) - cum încă din antichitate cu înțelepciune ne sfătuia cel mai mare medic al său, Hippocrate (460-377 î.d.Hr.) - *Alimentul tău să fie medicamentul tău și medicamentul tău să fie alimentul tău:*

- hrană vegetală (alimentație vegetariană) - legume / zarzavaturi, fructe și cereale - constituie o bogăție de: glucide vegetale complexe (amidon); fibre alimentare (hidrosolubile: tărațe de ovăz, leguminoase - fasole, mazăre, soia; insolubile: celuloza); acizi grași nesaturați; vitamine (C, grupul B, carotenoizi, E, K, P etc.); bioelemente / săruri minerale (K, Mg, P, Zn, Se, Cr etc.); anti-oxidanți; coenzime (Coenzima Q10 etc.) și enzime (superoxid dismutaza etc.); alte substanțe naturale de protecție - indoli (varză, conopidă, brocoli), izotiocianati (conopidă, varză), bioflavonoizi (fructe, legume, cereale), compuși fenolici, cumarine și lactone (fructe citrice, legume); substanțe cu acțiune antibiotică, antivirală, antifungică - fitoncide (alicina - în usturoi, ceapă; sinigrina - în hrean, ridichi, varză; tomatina - în pătlăgele roșii etc.), (18);
- cereale integrale (nerafinate), tărațe, inclusiv încolțite (grâu, orez, orz, ovăz, mei, secară, porumb); semințe (dovleac, floarea soarelui, susan);
- alge marine, pește (ton, somon, sardele, hering, macrou) și preparate din pește;
- lapte și produse lactate degresate, cu culturi selecționate (iaurt, lapte acru, kefir, sana);
- suplimentarea consumului de lichide - cantitativ (minim 2 litri zi) și cu frecvență (5-6 ori / zi), pentru asigurarea echilibrului / homeostaziei hidrice;
- reducerea / restricția calorică (energetică) - ca strategie de longevitate (sănătoasă, activă) și terapie nespecifică polivalentă, prin modulare genetică (10, 15, 29); este important de subliniat ca restricția calorică să fie cu nutriție adecvată - *CRAN - caloric restriction with adequate nutrition*.

Activarea cerebrală metabolică și vasculară

Activarea cerebrală metabolică și vasculară a fost dezbătută pe larg în cele două capitole precedente:

- Capitolul 10. *Terapii de activare cerebrală anti-stres și anti-îmbătrânire;*
- Capitolul 11. *Mecanisme neuro-no-gliale în protecția cerebrală, decelerarea îmbătrânirii și în neuro-psiho-longevitate.*

În plus, prin activarea cerebrală se îmbunătățește metabolismul creierului, memoria și stabilitatea somnului (3).

În civilizațiile actuale și viitoare, îmbătrânirea umană va avea o influență decisivă în reconfigurarea conceptelor despre viață în general și în special despre ființa umană.

Din acest punct de vedere, și pentru a putea interveni eficient în asigurarea unei pro-longevități active, utile și competitive, autorii au introdus două noi concepte (21, 23, 25):

- tetrada negativă a vieții (disstres → uzură → îmbătrânire → boală), ca o cascadă entropică, de dezorganizare; și
- tetrada pozitivă a vieții, cascada inversă, cu impotant potențial anti-entropic, care în desfășurare cuprinde:
 - eustresul asociat cu stilurile de viață corecte →
 - diminuarea uzurii, precum și a stricăciunilor structurale și funcționale →
 - decelerarea îmbătrânirii și senescența normală →
 - descrierea, ca frecvență și intensitate, a polipatologiilor oamenilor în vârstă

În plus, la această abordare sanogenetică a ființei umane, în etapa actuală se adaugă ca o urgență stringentă și preocupările privind sanogeneza mediului înconjurător. Aceasta, deoarece acțiunile nefavorabile anti-ecologice ale omului asupra mediului, incluzând în bună măsură și distrugerea lui, se repercutează negativ însăși asupra sănătății umane (22, 23, 24, 25). Reconfigurarea și reconstrucția unui mediu extern sănătos vor avea efecte benefice și pozitive asupra sanogenezei umane și a laturilor ei anti-îmbătrânire și pro-longevitate.

Bibliografie selectivă

1. Belloc, N. B., Breslow, L., Relationship of physical health status and health practices, *Preventive Medicine*, 1(3): 409-421.
2. Bellow, L., Enstrom, J. E., Persistence of health habits and their relationship to mortality, *Preventive Medicine*, 9(4): 469-483, 1980.
3. Braverman, E. R., The PATH to life extension, pp. 51-66. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, 2006.
4. Burzynski, S. R., Master clock of life (II). How to turn the clock back, pp. 77-85. In: R. Klatz, R. Goldman (eds.), *Anti-Aging Therapeutics*, vol. 8, American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), Chicago, IL, 2006.
5. Christensen, H., Mackinnon, A., The association between mental, social, and physical activity and cognitive performance in young and old subjects, *Age Ageing*, 22: 175-182, 1993.
6. Dănăilă, L., Golu, M., *Tratat de neuropsihologie*, vol. 2, Ed. Medicală, București, 2006.
7. Derevenco, P., Anghel, I., Băban, A., *Stresul în sănătate și boală. De la teorie la practică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1992.
8. Gallant, M. P., Dorn, G. P., Gender and race differences in the predictors of daily health practices among older adults, *Health Education Research*, 16(1): 21-31, 2001.

9. Goto, S., Takahashi, R., Kumiyama, A., Radák, Z., Hayashi, T., Takenouchi, M., Abe, R., Implication of protein degradation in aging, pp. 54-64. In: S. C. Park, E. S. Hwang, H.-S. Kim, W.-Y. Park (eds.), *Healthy Aging for Functional Longevity. Molecular and Cellular Interactions in Senescence*. Annals of the New York Academy of Sciences., vol. 928. New York Academy of Sciences, New York, NY, 2001.
10. Goto, S., Takahashi, R., Aroki, S., Nakamoto, H., Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism, pp. 50-56. In: D. Harman. (ed.), *Increasing Healthy Life Span: Conventional Measures and Slowing the Innate Aging Process*. Annals of the New York Academy of Sciences., vol. 959, New York Academy of Sciences, New York, NY, 2002.
11. Haber, D., *Health Promotion and Aging. Practical Applications for Health Professionals*, 3rd ed., Springer, New York, NY, 2003.
12. Hutchinson, M. L., Munro, H. N. (eds.), *Nutrition and Aging*. Academic Press, Orlando, FL, 1986.
13. Ionescu, T., *Bolile cronice. O prioritate de sănătate publică în România*, Ministerul Sănătății și Familiei. Centrul de calcul, statistică sanitară și documentare medicală, București, 2001.
14. Ionescu, T., Mureșan, P., Perțache, I., *Aspecte demografice de sănătate și sociale ale populației vârstnice din România*. București. Ministerul Sănătății și Familiei. Centrul de calcul, statistică sanitară și documentare medicală, 2001.
15. Masoro, E. J., McCarter, R. J. M., Dietary restriction as a probe of mechanisms of senescence, pp. 183-197. In: V. J. Cristofalo, M. Powell-Lawton (eds.). *Special Focus on the Biology of Aging*. Springer, New York, NY, 1991.
16. 19. Miller, T. D., Balady, G. J., Fletcher, G. F., Exercise and its role in the presentation and rehabilitation of cardiovascular disease, *Ann. Behav. Med.*, 19: 220-229, 1997.
17. Ordy, J. M., Harman, D., Alfin-Slater, R. B., (eds.), *Nutrition in Gerontology*. Raven Press, New York, NY, 1984.
18. Pamplong-Roger, *Un nou stil de viață*, Ed. Viață și Sănătate, București, 1998.
19. Riga, D., Riga, S., Mărirea vitalității creierului, factor în promovarea stării de sănătate mintală, *Rev. Sanit. Milit.*, 82: 421-431, 1979.
20. Riga, D., Riga, S., Schneider, F., Vulnerabilitate, stres și îmbătrânire: dimensiunea antropologică a stresului în senescență, *Revista Română de Sănătate Mintală*, 11(1): 35-44, 2004.
21. Riga, S., Riga, D., Mihailescu, R., Synergistic simultaneous anti-stress and anti-aging strategies in geronto-prophylaxis and healthy longevity, pp. 108-116. In: F. A. Schneider, D. M. Podea, P. D. Nanu (eds.), *Gerontology Today*, Ed. Viața Medicală Românească, București, 2007.

22. Riga, D., Riga, S., Podea, D., Schneider, F., External environment and human being. Rational use of euphenics in connection with aging deceleration, *9th DKMT (Danube - Kris - Mures - Tisa) Euroregional Conference on Environmental Health and Protection (Environmental Biodiversity and Health)*, Abstract Book: 63, Arad, May 11-13, 2007.
23. Riga, S., Riga, D., Podea, D., Schneider, F., Euphenics modulation by distress control. Immediate implications in geronto-geriatrics, *9th DKMT (Danube - Kris - Mures - Tisa) Euroregional Conference on Environmental Health and Protection (Environmental Biodiversity and Health)*, Abstract Book: 63-64, Arad, May 11-13, 2007.
24. Riga, D., Riga, S., Mihailescu, R., Schneider, F., From euphenics to eugenics. From environmental control to extension of human life and performance, *12th Congress IABG - International Association of Biomedical Gerontology*, Vol. Abstr.: 111, Spetses Island, Greece, May 20-24, 2007.
25. Riga, S., Riga, D., Mihailescu, R., Schneider, F., Significance of distress management in euphenics. Direct connections with aging deceleration, *12th Congress IABG - International Association of Biomedical Gerontology*, Vol. Abstr.: 110, Spetses Island, Greece, May 20-24, 2007.
26. Radák, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R., Cardozo-Pelacz, F., Goto, S., Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle, *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.*, 445: 273-278, 2002.
27. Swaab, D. F., Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus „use it or lose it”, *Neurobiol. Aging*, 12: 317-324, 1991.
28. U. S. Department of Health and Human Services, *Health People 2010: Understanding and Improving Health*, Conference Edition in 2 (two) volumes, Government Printing Office, Washington, DC, 2000.
29. Weindruch, R., Walford, R. L., *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*, C. C. Thomas, Springfield, IL, 1988.

ISBN 978-973-731-545-8



www.dacoromanica.ro